

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. September 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/076420 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 263/58,  
A61K 31/445, A61P 25/00, 25/16, C07D 498/04

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/02224

(22) Internationales Anmeldedatum:  
5. März 2003 (05.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 10 779.3 12. März 2002 (12.03.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHADT, Oliver  
[DE/DE]; Eschenstrasse 22, 63517 Rodenbach (DE).  
LEIBROCK, Joachim [DE/DE]; Muehlstrasse 91a,  
64319 Pfungstadt (DE). PRUECHER, Helmut [DE/DE];  
Königsbergerstrasse 9, 64646 Heppenheim (DE).  
SEYFRIED, Christoph [DE/DE]; Mathildenstr. 6,  
64342 Seeheim-Jugenheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

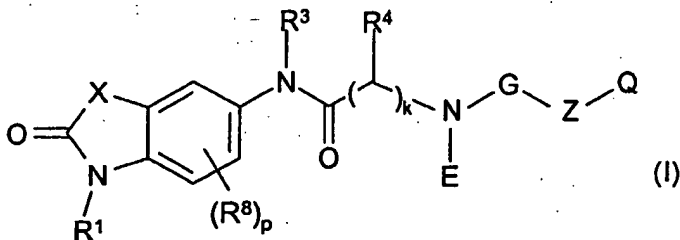
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CYCLIC AMIDES

(54) Bezeichnung: CYCLISCHE AMIDE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), the pharmaceutically acceptable derivatives, salts, solvates, stereoisomers and mixtures thereof, where X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, p, k, E, G, Z and Q have the meanings given in claim 1, which find application as excitatory amino-acid antagonists for the treatment of neurodegenerative diseases including cerebrovascular diseases, epilepsy, schizophrenia, Alzheimer's, Parkinson's or

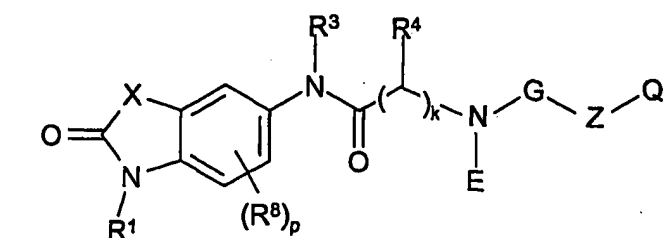
Huntington's diseases, cerebral ischaemias, infarcts or psychoses.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I), sowie die pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere und Mischungen davon, worin X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>8</sup>, p, k, E, G, Z und Q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, die als exzitatorische Aminosäuren-Antagonisten zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschliesslich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen eingesetzt werden.

WO 03/076420 A1

## Cyclische Amide

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R<sup>1</sup> H oder A

A geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen,  
 15 Alkenyl mit 2 bis 10 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 10 C-Atomen  
 oder Alkoxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen,

X O, S, N-R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,

20 R<sup>2</sup> H oder A und

R<sup>3</sup> H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-  
 Atomen bedeutet,

25 R<sup>4</sup> unabhängig ausgewählt ist unter H, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7  
 C-Atomen, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NO<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>6</sup>,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sup>6</sup>,  
 30 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar,  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, ...  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het,

$(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CH}=\text{N}-\text{OA}$ ,  
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}-\text{OA}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NHOA}$ ,  $(\text{CH}_2)_n(\text{R}^6)\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{N}-$   
 $\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{R}^6)\text{HCOOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{COHet}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CH}=\text{CHCOOR}^6$ ,  
 $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NR}^6\text{Het}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{COOR}^6)\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{COOR}^6)\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{CH}_2\text{OR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{OCN}$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{NCO}$  und

$\text{R}^6$  für H, A oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, und

k für 1 oder 2 steht,

E H, A,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$  oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-  
Atomen bedeutet,

G einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit 1 bis 4 C-  
Atomen bedeutet, wobei die Substituenten ausgewählt sind  
unter den für  $\text{R}^4$  angegebenen Bedeutungen,

oder

E und

G zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus stehen, der 1 oder 2 weitere Heteroatome, ausgewählt unter N, O und S, aufweisen kann,

Z O, S, N-R<sup>15</sup>, CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,

R<sup>15</sup> H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,

Het einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A und/oder OOCR<sup>6</sup> substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest,

Ar einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A und/oder OOCR<sup>6</sup> substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen,

p 0, 1, 2 oder 3

w 0, 1, 2 oder 3

und

Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten, und

Q für einen 5- oder 6-gliedrigen mehrfach ethylenisch ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus steht, der ein- oder mehrfach substituiert sein, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von R<sup>4</sup>, und wobei der Heterocyclus 1 bis 4 Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt unter N, O und S, enthalten kann,

sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und insbesondere deren Salze und Solvate.

Benzylpiperidinderivate mit hoher Affinität zu Bindungsstellen von Aminosäure-Rezeptoren sind z.B. aus der EP 0 709 384 A1 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die ein verbessertes Wirkprofil aufweisen, zum Beispiel eine höhere Wirksamkeit, eine höhere Selektivität oder ein breiteres Anwendungsprofil und/oder geringere Nebenwirkungen. Die neuen Verbindungen sollen vorzugsweise einfach und kostengünstig herstellbar sein und sich insbesondere zur Herstellung von Arzneimitteln eignen.

Überraschend wurde gefunden, dass die Aufgabe durch die Verbindungen der Formel I gelöst wird. Insbesondere wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem zeigen sie eine besonders hohe Affinität zu Bindungsstellen von Aminosäure-Rezeptoren, insbesondere zur Ifenprodil-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor (NMDA = N-Methyl-D-aspartat), die die Polyamin-Bindungsstelle allosterisch modu-

liert. Vorzugsweise sind die erfindungsgemäßen Verbindungen Liganden der Ifenprodil-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors und gehören somit zum Gebiet der NR2B-Antagonisten. Besonders bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen Liganden der Ifenprodil-Bindungsstelle des NMDA-2B-Rezeptors.

Der Bindungstest für [ $^3\text{H}$ ]-Ifenprodil kann nach der Methode von Schoemaker et al., Eur. J. Pharmacol. 176, 249-250 (1990) durchgeführt werden. Die Verbindungen eignen sich zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten. Ebenso können die neuen Verbindungen als Analgetikum oder Anxiolytikum sowie zur Behandlung von Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien oder Infarkten verwendet werden. Ferner eignen sie sich zur Behandlung von Psychosen, bedingt durch überhöhte Aminosäurespiegel.

Der [ $^3\text{H}$ ]-CGP-39653-Bindungstest für die Glutamat-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors kann beispielsweise nach der Methode von M.A.Stills et al., beschrieben in Eur. J. Pharmacol. 192, 19-24 (1991), durchgeführt werden. Der Test für die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors ist durchführbar nach der Methode von M.B. Baron et al., beschrieben in Eur. J. Pharmacol. 206, 149-154 (1991).

Die Wirkung gegen Morbus Parkinson, d.h. die Potenzierung des L-DOPA-induzierten kontralateralen Drehens bei hemiparkinsonischen Ratten, ist nach der Methode von U. Ungerstedt und G.W. Arbuthnott, Brain Res. 24, 485 (1970) nachweisbar.

Besonders geeignet ist die Verbindung zur Behandlung oder Prophylaxe von Schlaganfällen sowie zum Schutz vor und zur Behandlung von Hirnödemen und Unterversorgungszuständen des Zentralnervensystems, vor allem Hypoxie oder Anoxie.

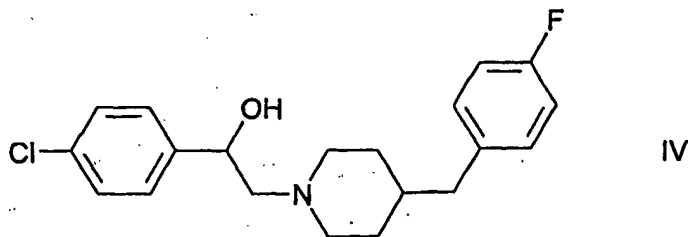
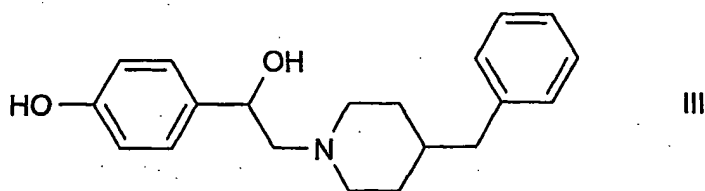
Die genannten Wirkungen können außerdem nach den Methoden nachgewiesen oder überprüft werden, wie sie in den folgenden Literaturstellen beschrieben sind:

J.W. McDonald, F.S. Silverstein und M.V. Johnston, Eur. J. Pharmacol. 140, 359 (1987); R. Gill, A.C. Foster und G.N. Woodruff, J. Neurosci. 7, 3343 (1987); J.B. Bederson et al., Stroke, 17, 472-476 (1986); S. Brint et al., J. Cereb. Blood Flow Metab. 8, 474-485 (1988).

Aus den nachfolgend aufgeführten Literaturstellen sind verschiedene Antagonisten bekannt, die verschiedene Bindungsstellen des NMDA-Rezeptors blockieren können:

W. Danysz, C.G. Parsons, I. Bresink und G. Quack, Drug, News & Perspectives 8, 261 (1995), K.R. Gee, Exp. Opin. Invest. Drugs 3, 1021 (1994) und J.J. Kulagowski und L.L. Iversen, J. Med. Chem. 37, 4053 (1994).

Ifenprodil und Eliprodil der Formeln III bzw. IV können den NMDA-Rezeptor blockieren, indem sie eine Wechselwirkung mit der modulatorischen Polyamin-Bindungsstelle eingehen (C.J. Carter, K.G. Lloyd, B. Zivkovic und B. Scatton, J. Pharmacol. Exp. Ther. 253, 475 (1990)).



Da Ifenprodil und Eliprodil mit der Polyamin-Bindungsstelle am NMDA-Rezeptor wechselwirken, kann die antagonistische Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen in einem Spermin-stimulierten [ $^3\text{H}$ ]MK-801 (Dizocilpine) - Bindungstest ermittelt werden.

5 In der Gegenwart von Sättigungskonzentrationen von Glycin und NMDA, kann Spermin noch die Bindung von MK-801 erhöhen, die durch Ifenprodil, Eliprodil und ganz besonders wirksam durch die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibiert wird.

10 Zusätzlich können die erfindungsgemäßen Verbindungen in einem [ $^3\text{H}$ ]GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) - Freisetzungstest, analog J. Dreijer, T. Honoré und A. Schousboe, J. Neurosci. 7, 2910 (1987), der als in-vitro-Modell die antagonistische Funktion in der Zelle beschreibt, getestet werden.

15 Gegenstand der Erfindung sind demgemäss die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und insbesondere deren physiologisch unbedenkliche Salze als Antagonisten an Rezeptoren von exzitatorischen Aminosäuren, wie z.B. Glutaminsäure bzw. deren Salze.

20

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und insbesondere deren physiologisch unbedenkliche Salze als Glycin-Transporter-Inhibitor.

25

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in al-

30



len Verhältnissen und insbesondere deren physiologisch unbedenkliche Salze als exzitatorische Aminosäuren-Antagonisten zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.

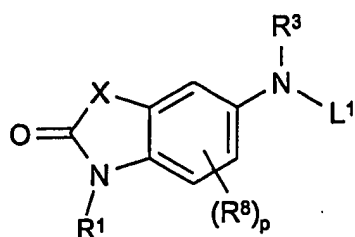
Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen und insbesondere deren physiologisch unbedenkliche Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.

In diesem Zusammenhang wird auf die WO00/00197 verwiesen, auf deren Offenbarung hiermit in vollem Umfang Bezug genommen wird.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoff in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II

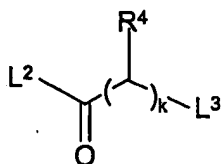


II

5 worin

10  $L^1$  H oder ein Metallion bedeutet,  
und  $R^1$ , X,  $R^3$ ,  $R^8$  und p die vorstehend und nachstehend angegebenen Bedeutungen haben,

b) mit einer Verbindung der Formel V



V

20 worin

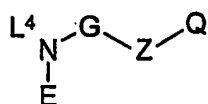
$L^2$  Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH- Gruppe bedeutet,

$L^3$  Cl, Br, I, OH oder eine Diazoniumgruppe bedeutet  
und  $R^4$  und k die vorstehend und nachstehend angegebenen Bedeutungen haben,

25 und

c) mit einer Verbindung der Formel VI

30



VI

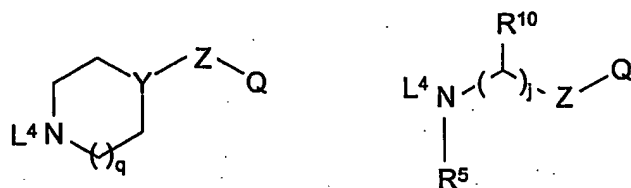
worin

- 5 L<sup>4</sup> H oder ein Metallion bedeutet und E, G, Z, und Q die vorstehend und nachstehend angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, und gegebenenfalls

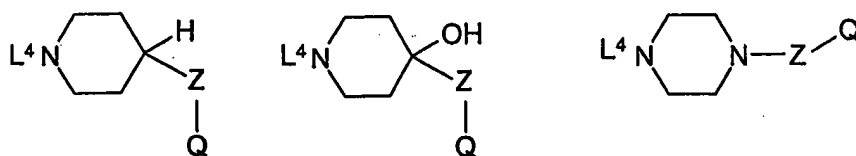
- 10 d) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Verbindung der Formel VI ausgewählt unter Verbindungen der Formeln

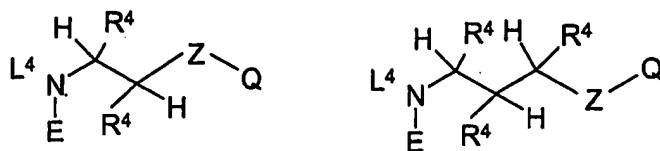


20 worin L<sup>4</sup>, q, Y, R<sup>5</sup>, R<sup>10</sup>, Z, j und Q wie vorstehend und nachstehend definiert sind.

25 Vorzugsweise ist die Verbindung der Formel VI ausgewählt unter Verbindungen der Formeln



und

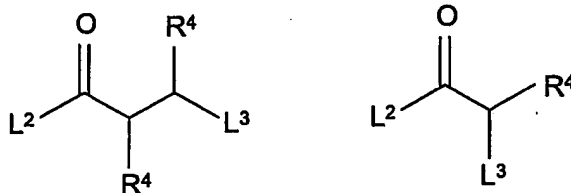


5

worin  $L^4$ ,  $R^4$ ,  $Z$ ,  $Q$  und  $E$  wie vorstehend und nachstehend definiert sind.

Vorzugsweise ist die Verbindung der Formel VI ausgewählt unter Verbindungen der Formeln

10



15

worin  $L^2$ ,  $L^3$  und  $R^4$  wie vorstehend und nachstehend definiert sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann im Sinne einer Eintopfreaktion durchgeführt werden, d. h. auf Isolierungs- und/oder Reinigungsschritte wird so weit wie möglich verzichtet und nur das gewünschte Endprodukt, d. h. in der Regel eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch verwendbares Derivat davon, gereinigt und/oder isoliert. Alternativ kann nach jedem der genannten Reaktionsschritte ein Reinigungs- und/oder Isolierungsschritt durchgeführt werden. Auch gemischte Formen der vorstehend beschriebenen Verfahrensweisen sind denkbar. Geeignete Reinigungs- und Isolierungsschritte sind dem Fachmann bekannt, z. B. aus Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart.

30

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der

vorstehend oder nachstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bedeutet Alkyl einen linearen oder verzweigten Alkylrest, vorzugsweise einen unverzweigten Alkylrest, der 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atome aufweist und ein- oder mehrfach mit Halogen (Hal), z. B. perfluoriert, sein kann. Wenn ein Alkylrest mit Halogen substituiert ist, weist er vorzugsweise, abhängig von der Anzahl der Kohlenstoffatome des Alkylrests, 1, 2, 3, 4 oder 5 Halogenatome auf. So kann beispielsweise eine Methylgruppe (Alkylrest mit 1 Kohlenstoffatom) 1-, 2- oder 3-fach mit Halogen substituiert sein, und eine Ethylgruppe (Alkylrest mit 2 Kohlenstoffatomen) 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-fach mit Halogen substituiert sein. Für Alkylgruppen mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen gilt vorzugsweise das gleiche wie für Ethylgruppen. Besonders bevorzugt steht Alkyl für Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt für Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch für n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder Hexyl.

20 Der Ausdruck "Alkylen" steht vorzugsweise für einen divalenten Kohlenstoffrest mit vorzugsweise 1 bis 10 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein kann. Geeignete Substituenten für Alkylenreste sind beispielsweise Halogen, Hydroxy-Gruppen, Alkylreste, Alkoxyreste, Aminogruppen und Alkylaminogruppen. Bevorzugt steht Alkylen für Methylen, Ethylen, n-Propylen und n-Butylen.

30 Der Ausdruck "Alkenyl" umfasst vorzugsweise ein- oder mehrfach ethylenisch ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffestereste mit 2 bis 10 und insbesondere 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, und insbesondere Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 4-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 5-Hexenyl.

Der Ausdruck "Alkoxy" steht vorzugsweise für Reste der Formel -O-Alkyl, worin Alkyl die vorstehend genannte Bedeutung hat, oder, wenn zwei Alkoxyreste an benachbarte (vicinale) Kohlenstoffatome gebunden sind, für -O-Alkylen-O-, worin Alkylen die vorstehend genannte Bedeutung hat. Bevorzugte Alkoxyreste der Formel -O-Alkyl sind Methoxy, Ethoxy und Propoxy. Bevorzugte Alkoxyreste der Formel -O-Alkylen-O- sind -O-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O- und -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-.

Der Ausdruck "Alkoxyalkyl" umfasst vorzugsweise geradkettige Reste der Formel C<sub>u</sub>H<sub>2u+1</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>, worin u und v jeweils unabhängig voneinander 1 bis 6 bedeuten. Besonders bevorzugt ist u = 1 und v = 1 bis 4.

Der Ausdruck "Aryl" umfasst vorzugsweise einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach substituierten Benzolring, z.B. einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest oder ein unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach substituiertes System aus Benzolringen, wie zum Beispiel Anthracen-, Phenanthren- oder Naphthalen-Ringsysteme. Beispiele für geeignete Substituenten umfassen Alkyl-, Alkoxy-, Oxo-, Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Nitro-, Cyano- und Halogen-Reste.

Der Ausdruck "Aralkyl" umfasst vorzugsweise einen Arylrest wie obenstehend definiert, verbunden mit einem Alkylrest wie obenstehend definiert. Beispiele für geeignete Aralkylreste umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, Benzyl, Phenylpropyl, Phenylbutyl und dergleichen.

Ar steht vorzugsweise für einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch A, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A und/oder OOCR<sup>6</sup> substituierten Arylrest und insbesondere für unsubstituiertes oder wie vorstehend substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

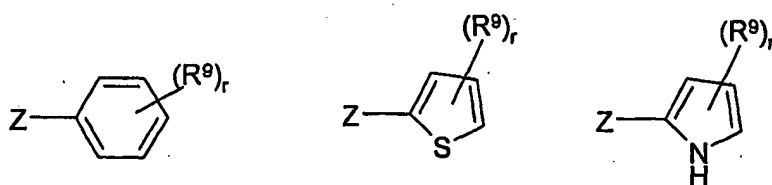
Het ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder durch A und/oder Hal substituierter heteroaromatischer Rest und insbesondere ein unsubstituierter oder durch A und/oder Hal substituierter gesättigter heterocyclischer Rest. Bevorzugt bedeutet Het 1-Piperidyl, 1-Piperazyl, 1-(4-Methyl)-piperazyl, 4-Methylpiperazin-1-ylamin, 4-Morpholinyl, 1-Pyrrolidinyl, 1-Pyrazolidinyl 1-(2-Methyl)-pyrazolidinyl, 1-Imidazolidinyl oder 1-(3-Methyl)-imidazolidinyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, das unsubstituiert oder durch eine oder mehrere CN-Gruppe substituiert sein kann, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyrazinyl.

Der Rest Q steht für einen 5- oder 6-gliedrigen, mehrfach ethylenisch ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus, der ein- oder mehrfach, vorzugsweise 1- bis 3-fach substituiert sein kann, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$ , oder bevorzugt ausgewählt sind unter A, insbesondere Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkoxyalkyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hal, insbesondere F und Cl,  $NO_2$ ,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ , CN,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  $SO_2NR^6$ ,  $S(O)_wA$ ,  $OOCR^6$  und  $C(NH)NOH$ . Beispiele für carbocyclische Reste Q sind Cyclopentadienyl, Cyclohexadienyl, Phenyl, Naphthyl, insbesondere 1-Naphthyl und 2-Naphthyl, und Biphenyl, die wie vorstehend/nachstehend beschrieben substituiert sein können. Bevorzugt als carbocyclischer Rest Q ist Phenyl und bevorzugt substituiertes Phenyl, insbesondere 4-Alkylphenyl, wie 4-Tolyl (4-Methylphenyl), 4-Alkoxyphenyl, wie 4-Methoxyphenyl, 3,4-Dialkoxyphenyl, wie 3,4-Dimethoxyphenyl und 3,4-Methylendioxyphenyl, und 4-Halogenphenyl, wie 4-Fluorphenyl und 4-Chlorphenyl.

Der Rest Q steht alternativ für einen 5- oder 6-gliedrigen, mehrfach ethylenisch ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus, der 1 bis 4 Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt unter N, O und S, enthalten

kann und ein- oder mehrfach, vorzugsweise 1- bis 3-fach substituiert sein kann, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$ , oder bevorzugt ausgewählt sind unter A, insbesondere Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und Alkoxyalkyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Hal, insbesondere F und Cl,  $NO_2$ ,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ , CN,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  $SO_2NR^6$ ,  $S(O)_wA$ ,  $OOCR^6$  und  $C(NH)NOH$ . Beispiele für heterocyclische Reste Q sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Oxadiazolyl, Oxopyridyl, Thiadiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyridazyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Chinoliny, Isochinoliny, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indolyl und Indazolyl, die wie vorstehend/nachstehend beschrieben substituiert sein können. Bevorzugt als heterocyclischer Rest Q ist gegebenenfalls substituiertes Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyridazyl, Pyrazinyl und Pyrimidyl.

In den Verbindungen der Formel I und den Verbindungen der Formel VI ist die Gruppe Z-Q vorzugsweise ausgewählt unter den Gruppen



worin

$R^9$  unabhängig ausgewählt ist unter Hal, A,  $(CH_2)_nHet$ ,  $(CH_2)_nAr$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nOR^6$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nNHOA$ ,

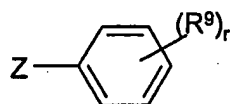


$(\text{CH}_2)_n(\text{R}^6)\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ , und insbesondere unabhängig  
 voneinander für Hal,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{COOR}^6$ ,  
 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^6$ ,  
 $\text{SO}_2\text{NR}^6$ ,  $\text{S}(\text{O})_w\text{A}$ ,  $\text{OOCR}^6$  und/oder  $\text{C}(\text{NH})\text{NOH}$  steht,

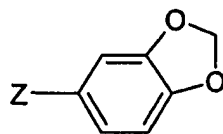
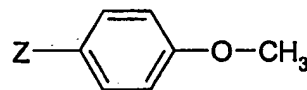
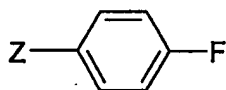
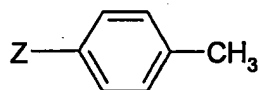
w für 0, 1, 2 oder 3, und

r für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 und insbesondere 0, 1, 2 oder 3 steht.

Wenn die Gruppe Z-Q für die Gruppe

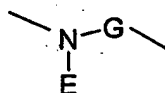


steht, ist sie vorzugsweise ausgewählt unter den Gruppen

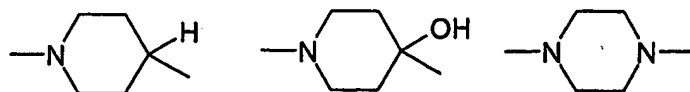


worin Z wie vorstehend definiert ist.

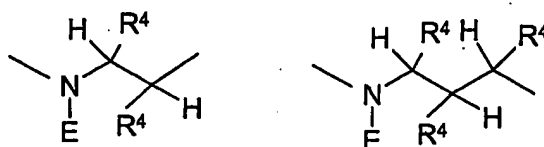
In den Verbindungen der Formel I ist die Gruppe



vorzugsweise ausgewählt unter den Gruppen



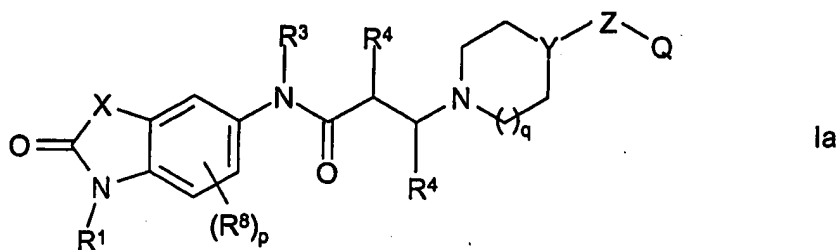
und



worin  $R^4$  und E wie vorstehend und nachstehend definiert ist.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$ , X,  $R^3$ ,  $R^8$ , p,  $R^4$ , k und Z wie vorstehend und nachstehend definiert sind und E und G zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, für einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus stehen, der 1 oder 2 weitere Heteroatome, ausgewählt unter N, O und S, aufweisen kann, und worin Q ausgewählt ist unter substituierten oder unsubstituierten Phenylresten, vorzugsweise substituierten Phenylresten, und substituierten oder unsubstituierten Thiophen-2-yl-Resten, vorzugsweise unsubstituierten Thiophen-2-yl-Resten. In dieser Ausführungsform steht X vorzugsweise für O,  $R^1$  und  $R^3$  vorzugsweise für H oder A, und k vorzugsweise für 1 oder 2 und insbesondere für 1. In dieser Ausführungsform steht  $R^4$  vorzugsweise unabhängig für Aryl, H oder A besonders bevorzugt für H, Methyl oder Phenyl und insbesondere für H.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formel Ia,



worin  $R^1$ , X,  $R^3$ ,  $R^8$ , p, Z und Q wie vorstehend und nachstehend definiert sind und die beiden Reste  $R^4$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den vorstehend und nachstehend angegebenen Bedeutungen für  $R^4$ ,

und worin

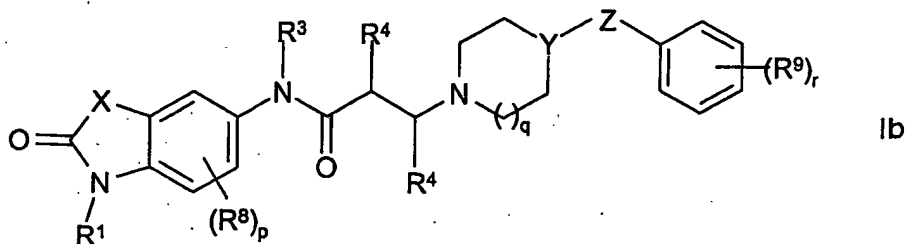
q 0, 1, 2 oder 3,

Y CH,  $COR^7$ ,  $CSR^7$ , oder N, und

$R^7$  H, A,  $(CH_2)_n$ Het,  $(CH_2)_n$ Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen bedeuten,

sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und insbesondere deren Salze und Solvate.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formel Ib,



worin die Reste

$R^9$  unabhängig ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$ , oder unabhängig voneinander für Hal,  $NO_2$ ,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $CN$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  $SO_2NR^6$ ,  $S(O)_wA$ ,  $OO CR^6$  und/oder  $C(NH)NOH$  stehen,

$r$  für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht,

und worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $X$ ,  $Y$  und  $Z$  wie vorstehend und nachstehend definiert sind,

sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und insbesondere deren Salze und Solvate.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bevorzugt Verbindungen der Formel I, Ia und insbesondere Verbindungen der Formel Ib wie vorstehend beschrieben, worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $r$ ,  $Ar$  und  $Het$  die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, und worin

$A$  geradkettiges Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, verzweigtes Alkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

$X$  O oder  $N-R^2$ , und

$R^3$  H oder  $A$  bedeutet,

$R^4$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, A,  $(CH_2)_nHet$ ,  $(CH_2)_nAr$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nOR^6$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mAr$ ,

$(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NHOA}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n(\text{R}^6)\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ , und

10  $\text{R}^6$  H oder A,

$\text{Y}$   $\text{CH}$ ,  $\text{COR}^7$  oder  $\text{N}$ ,

$\text{R}^7$  H, A,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ,

15

$\text{Z}$  O,  $\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,

$n, m$  unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3,

20  $p$  0, 1 oder 2

$q$  1 oder 2

25 bedeuten, und

$\text{R}^9$  unabhängig ausgewählt sind unter den von H verschiedenen  
 Bedeutungen von  $\text{R}^4$  oder unabhängig voneinander für F, Cl,  
 Br, I, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}(\text{NH})\text{NOH}$  und  $\text{SO}_2\text{CH}_3$   
 30 stehen.

sowie deren Solvate und Salze.

Vorzugsweise ist die Summe aus n und m größer als Null.

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen der Formeln I, Ia und/oder Ib können durch die folgenden Teilformeln Ia) bis Ij) ausgedrückt werden, die der Formel I und/oder Ia und insbesondere der Formel Ib entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die vorstehend angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

10	in Ia)	R <sup>1</sup>	H oder Methyl bedeutet;
	in Ib)	R <sup>1</sup>	H oder Methyl und
		X	O, S oder NR <sup>2</sup> und insbesondere O bedeutet;
15	in Iy)	R <sup>1</sup>	H oder Methyl,
		X	O, S oder NR <sup>2</sup> und insbesondere O,
		R <sup>2</sup>	H,
		R <sup>3</sup>	H oder A und insbesondere H oder Methyl, und
		R <sup>9</sup>	Hal bedeutet;
20	in Id)	R <sup>1</sup>	H oder Methyl;
		X	O, S oder NR <sup>2</sup> und insbesondere O,
		R <sup>2</sup>	H,
		R <sup>3</sup>	H oder A und insbesondere H oder Methyl,
25		Y	CH, COR <sup>7</sup> oder N, und
		R <sup>9</sup>	Hal, Alkyl oder Alkoxy bedeutet;
	in Ie)	R <sup>1</sup>	H oder Methyl,
		X	O, S oder NR <sup>2</sup> und insbesondere O,
30		R <sup>2</sup>	H,
		R <sup>3</sup>	H oder A und insbesondere H oder Methyl,
		Y	CH, COR <sup>7</sup> oder N und insbesondere CH,

	$R^7$	H,
	Z	O, $CH_2$ , $CH_2CH_2$ oder $N-R^{15}$ ,
	$R^{15}$	H oder A,
	$R^8$	Hal oder A und insbesondere Cl, und
5	p	0 oder 1 bedeutet;
	in I $\zeta$ )	
	$R^1$	H oder Methyl,
	X	O, S oder $NR^2$ und insbesondere O,
	$R^2$	H,
10	$R^3$	H oder A und insbesondere H oder Methyl,
	Y	$CH$ , $COR^7$ oder N und insbesondere $CH$ ,
	$R^7$	H,
	Z	O, $CH_2$ , $CH_2CH_2$ oder $N-R^{15}$ ,
	$R^{15}$	H oder A,
15	$R^8$	Hal oder A und insbesondere Cl,
	p	0 oder 1 bedeutet, und
	$R^9$	Hal, Alkyl oder Alkoxy bedeutet.

20 In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht n für 0 oder 1 und insbesondere für 0.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft Verbindungen, in denen ein Rest  $R^4$  oder beide Reste  $R^4$  für H stehen.

25 In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung und insbesondere in den Teilformeln Ia) bis I $\zeta$ ) steht der Rest  $R^8$  für A, Hal, insbesondere F oder Cl, CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$  oder  $SO_2CH_3$ , besonders bevorzugt für A oder Cl; und p für 0, 1 oder 2, besonders bevorzugt 0 oder 1.

30

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht in der Formel Ia und insbesondere in den Teilformeln Ia) bis Ie) der Rest  $R^{39}$  für A, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$  oder  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ .

- 5 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht in der Formel Ia und insbesondere in den Teilformeln Ia) bis Ij) der Rest  $R^{39}$  für F und insbesondere F in 4-Stellung, für substituiertes oder vorzugsweise unsubstituiertes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt Alkyl wie vorstehend definiert in 4-Stellung, ganz besonders  
10 ders bevorzugt Methyl und insbesondere 4-Methyl, oder für Alkoxy, vorzugsweise unsubstituiertes Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wobei r vorzugsweise für 0, 1, 2 oder 3 und besonders bevorzugt für 1 oder 2 steht. Im Rahmen dieser Ausführungsform steht Alkoxy vorzugsweise für Methoxy, wenn nur einer der Reste  $R^{39}$  für Alkoxy steht und insbesondere  
15 wenn  $R^{39}$  für Alkoxy und r für 1 steht. Im Rahmen dieser Ausführungsform steht Alkoxy vorzugsweise für -O-Alkyl-O- mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und insbesondere für -O- $\text{CH}_2$ -O- oder -O- $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -O-, wenn zwei der Reste  $R^{39}$  für Alkoxy stehen und insbesondere wenn zwei Reste  $R^{39}$  für Alkoxy stehen und r für 2 steht. Im Rahmen dieser Ausführungsform steht  
20 einer der Reste  $R^{39}$  vorzugsweise in 4-Stellung.

- In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung und insbesondere in den Teilformeln Ia) bis Ij) stehen die Reste  $R^4$  unabhängig voneinander vorzugsweise für H, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl,  
25 besonders bevorzugt für H, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl und insbesondere für H oder Methyl.

- In einer speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I und insbesondere eine  
30 Verbindung der Formel Ia, worin X für O steht, sowie deren pharmazeu-

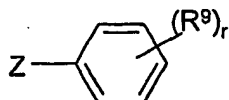


tisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Stereoisomere und Mischungen davon und insbesondere die Solvate und Salze der Verbindungen.

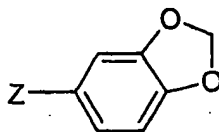
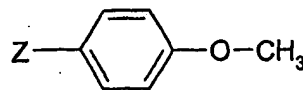
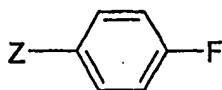
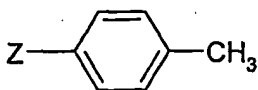
In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis Iζ) wie vorstehend definiert, worin X für O steht, deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze, Stereoisomere und Mischungen davon und insbesondere die Solvate und Salze der Verbindungen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I, bevorzugt eine Verbindung der Formel Ia und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis Iy), worin Y für CH, CHOH (d. h. für COR<sup>7</sup>, worin R<sup>7</sup> für H steht) oder N und insbesondere für CH steht, sowie deren Solvate und Salze.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist in den Verbindungen der Formel Ib und insbesondere in den Teilformeln Ia) bis Iζ) die Gruppe



ausgewählt unter den Gruppen

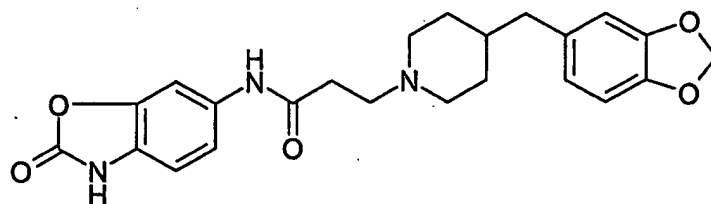


worin Z wie vorstehend definiert ist.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I, vorzugsweise der Formel Ia, besonders bevorzugt der Formel Ib und insbesondere eine Verbindung der Teilformeln Ia) bis Ij), welche die Merkmale einer oder mehrerer der vorstehend beschriebenen Ausführungsformen und insbesondere die Merkmale aller vorstehend beschriebenen Ausführungsformen umfasst.

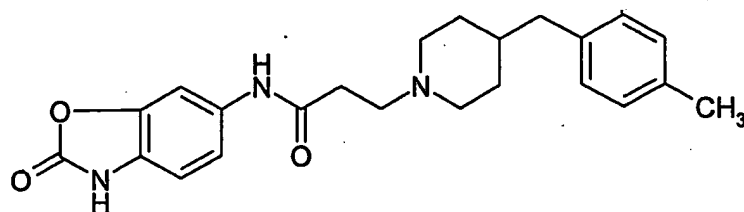
In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I ausgewählt unter

a)



3-[4-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-piperidino]-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionamid

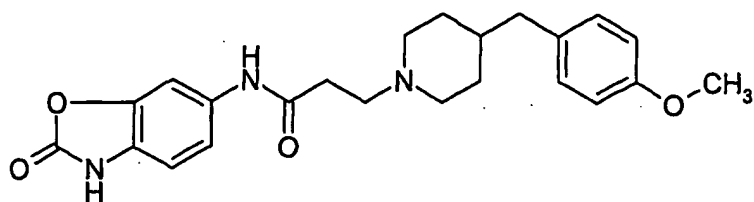
b)



3-[4-(4-Methylbenzyl)-piperidino]-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionamid

c)

5

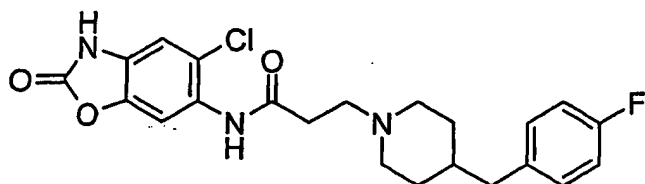


3-[4-(4-Methoxybenzyl)-1-piperidyl]-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionamid

10

d)

15

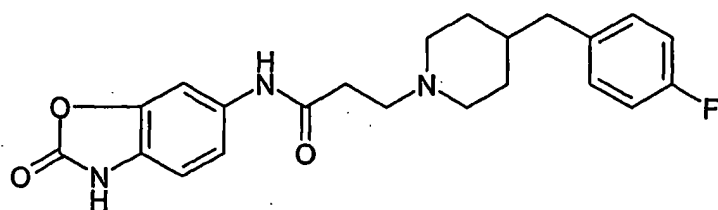


5-Chlor-6-[3-(4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidyl)-propionamido]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on

20

e)

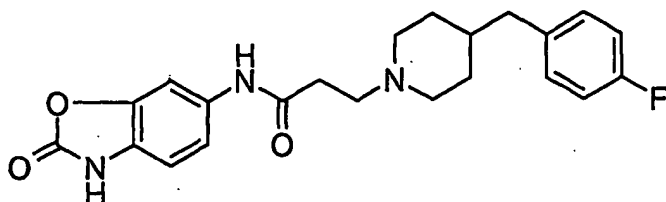
25



3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionamid

30

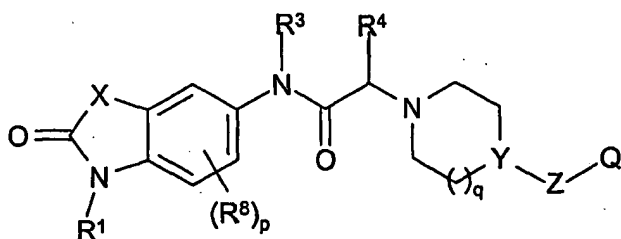
f)



N-(2,3-Dihydro-2-oxo-6-benzoxazolyl)-3-[4-(4-fluorobenzyl)-1-piperidyl]-propionamid

sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und insbesondere deren Salzen und Solvaten.

Weiterhin bevorzugte Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formel Ic,



Ic

worin

Q die vorstehend und nachstehend angegebene Bedeutung aufweist und worin

R<sup>1</sup> H oder A

- A geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 10 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 10 C-Atomen oder Alkoxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen,
- 5 X O, S, N-R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,
- R<sup>2</sup> H oder A
- 10 R<sup>3</sup> H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,
- R<sup>4</sup> H, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CON(R<sup>6</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CH=N-OA, CH<sub>2</sub>CH=N-OA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NHOA, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(R<sup>6</sup>)Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH=N-Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OCOR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)NR<sup>6</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>COOR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>6</sup>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)C(R<sup>6</sup>)HCOOR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>COHet, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>COOR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CH=CHCOOR<sup>6</sup>, CH=CHCH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)Het, CH=CHCH<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, CH=CHCH<sub>2</sub>OR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(COOR<sup>6</sup>)COOR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(CONH<sub>2</sub>)COOR<sup>6</sup>,
- 15
- 20
- 25
- 30

$(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{COOR}^6)\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COOR}^6$  oder  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{CH}_2\text{OR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OCN}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NCO}$ ,

5

$\text{R}^6$  H, A oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,

$\text{Y}$  CH,  $\text{COR}^7$ ,  $\text{CSR}^7$ , oder N,

10

$\text{Z}$  O, S,  $\text{N-R}^{15}$ ,  $\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,

$\text{R}^{15}$  H, A,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$  oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,

15

$\text{Het}$  einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Hal,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{N(R}^6)_2$ ,  $\text{COOR}^6$ ,  $\text{CON(R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{CON(R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6$ ,  $\text{S(O)}_w\text{A}$  und/oder  $\text{OOCR}^6$  substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest,

20

$\text{Ar}$  einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Hal,  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{N(R}^6)_2$ ,  $\text{COOR}^6$ ,  $\text{CON(R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{COR}^6$ ,  $\text{NR}^6\text{CON(R}^6)_2$ ,  $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ ,  $\text{COR}^6$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^6$ ,  $\text{S(O)}_w\text{A}$  und/oder  $\text{OOCR}^6$  substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen,

25

$n, m$  unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4 oder 5

$p, q$  unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3

30

$r$  0, 1, 2, 3, 4 oder 5,

w 0, 1, 2 oder 3

und

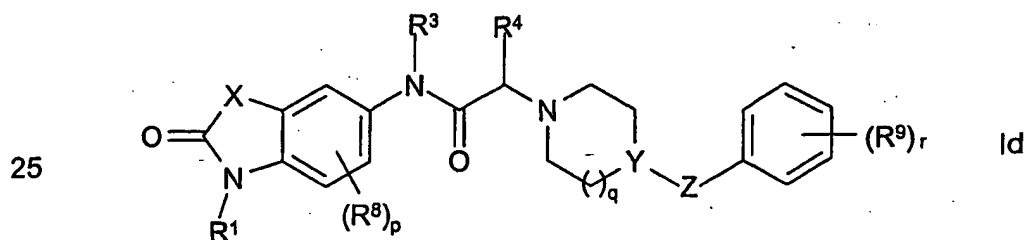
5 Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten, und

10  $R^6$  unabhängig ausgewählt ist unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$  oder unabhängig voneinander für Hal, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A, OOCR<sup>6</sup> und/oder C(NH)NOH steht,

15 sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und insbesondere deren Salze und Solvate.

20 Weiterhin bevorzugte Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formel Id,



worin

30  $R^1$ , X,  $R^3$ ,  $R^4$ , Y, Z,  $R^6$ , p und q die vor und nachstehend angegebenen Bedeutungen aufweisen,

und worin

r 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, und die Reste

5  $R^9$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$  oder unabhängig voneinander für Hal, CN,  $NO_2$ ,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  $SO_2NR^6$ ,  $S(O)_wA$ ,  $OOOR^6$  und/oder  $C(NH)NOH$  stehen,

10

sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und insbesondere deren Salze und Solvate.

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bevorzugt Verbindungen der Formel I wie vorstehend beschrieben, worin  $R^1$ ,  $R^2$ , r, Ar und Het die vorstehend genannten Bedeutungen aufweisen, und worin

20

A geradkettiges Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen oder verzweigtes Alkyl mit 3 bis 6 C-Atomen,

X O oder  $N-R^2$ ,

25

$R^3$  H oder A,

30

$R^4$  H, A,  $(CH_2)_nHet$ ,  $(CH_2)_nAr$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nCOO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nOR^6$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nO(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mAr$ ,  $(CH_2)_nSO_2N(R^6)(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)SO_2(CH_2)_mHet$ ,  $(CH_2)_nN(R^6)_2$ ,  $(CH_2)_nNHOA$ ,  $(CH_2)_n(R^6)Het$ ,  $(CH_2)_nOCOR^6$ ,  $(CH_2)_nOC(O)N(R^6)_2$ ,



$(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,

5  $\text{R}^6$  H oder A,

$\text{Y}$   $\text{CH}$ ,  $\text{COR}^7$  oder  $\text{N}$ ,

10  $\text{R}^7$  H, A,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ,

$\text{Z}$  O,  $\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,

$n, m$  unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3, und

15  $p, q$  unabhängig voneinander 0, 1 oder 2

bedeuten, und

20  $\text{R}^8, \text{R}^9$  unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H  
 verschiedenen Bedeutungen von  $\text{R}^4$  oder unabhängig voneinander für F, Cl, Br, I, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  
 $\text{C}(\text{NH})\text{NOH}$  und  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  stehen,

sowie deren Solvate und Salze.

25

Vorzugsweise ist die Summe aus  $n$  und  $m$  größer als Null.

Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden  
 Teilformeln  $\text{I}\eta$ ) bis  $\text{I}\mu$ ) ausgedrückt werden, die der Formel I, vorzugsweise  
 30 der Formel Ic und besonders bevorzugt der Formel Id entsprechen und  
 worin die nicht näher bezeichneten Reste die vorstehend angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

	in Iη)	R <sup>1</sup>	H bedeutet;
5	in Iθ)	R <sup>1</sup> X	H und O, S oder NR <sup>2</sup> bedeutet;
10	in Ii)	R <sup>1</sup> X R <sup>2</sup> R <sup>3</sup> R <sup>9</sup>	H, O, S oder NR <sup>2</sup> , H, H oder A, und Hal bedeutet;
15	in Ik)	R <sup>1</sup> X R <sup>2</sup> R <sup>3</sup> Y R <sup>9</sup>	H, O, S oder NR <sup>2</sup> , H, H oder A, CH, COR <sup>6</sup> oder N, und Hal bedeutet;
20	in Iλ)	R <sup>1</sup> X R <sup>2</sup> R <sup>3</sup> Y R <sup>6</sup>	H, O, S oder NR <sup>2</sup> , H, H oder A, CH, COR <sup>6</sup> oder N, H,
25		Z R <sup>15</sup> R <sup>9</sup>	O, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> oder N-R <sup>15</sup> , H oder A, und Hal bedeutet;
30	in Iμ)	R <sup>1</sup> X R <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	H, O, S oder NR <sup>2</sup> , H, H oder A,

	R <sup>4</sup>	H oder A,
	Y	CH, COR <sup>8</sup> oder N,
	R <sup>6</sup>	H,
	Z	O, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> oder N-R <sup>15</sup> ,
5	R <sup>15</sup>	H oder A, und
	R <sup>9</sup>	Hal bedeutet.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung steht in den Teilformeln Iη) bis Iμ) der Rest R<sup>8</sup> für A, Hal, insbesondere F oder Br, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, besonders bevorzugt für A oder Hal; p für 0, 1 oder 2, besonders bevorzugt 0 oder 1; q für 0, 1 oder 2, besonders bevorzugt für 1 oder 2; und r für 0, 1, 2 oder 3, besonders bevorzugt für 0, 1 oder 2. Im Rahmen dieser bevorzugten Ausführungsform steht in den Teilformeln Iη) bis Iλ) der Rest R<sup>9</sup> besonders bevorzugt für A, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und insbesondere für F. Im Rahmen dieser bevorzugten Ausführungsform steht in den Teilformeln Iη) bis Iμ) der Rest R<sup>4</sup> vorzugsweise für H, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl oder Phenyl, besonders bevorzugt für H, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Phenyl und insbesondere für H, Methyl oder Phenyl.

In einer speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I, worin X für O steht, sowie deren Solvate und Salze.

In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Teilformeln Iη) bis Iμ) wie vorstehend definiert, worin X für O steht, sowie deren Solvate und Salze.

In einer weiteren speziellen und bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I, der Formel Ic, der Formel Id und der Teilformeln Iη) bis Iμ) wie vorstehend definiert, worin R<sup>4</sup>

ausgewählt ist unter H, substituierten oder unsubstituierten Alkylresten, vorzugsweise unsubstituierten Alkylresten, insbesondere Alkylresten mit eins bis vier Kohlenstoffatomen, und substituierten oder unsubstituierten Arylresten, vorzugsweise unsubstituierten Arylresten, unsubstituierten Phenylresten, sowie deren Solvate und Salze. Besonders bevorzugt ist R<sup>4</sup> ausgewählt unter H, Methyl und Phenyl.

In einer weiteren speziellen und besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel I, der Formel Ic, der Formel Id und insbesondere eine der Teilformeln Iη) bis Iμ) wie vorstehend definiert sowie deren Solvate und Salze, worin X für O steht und worin der Rest R<sup>8</sup> für A, Hal, insbesondere F oder Br, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, besonders bevorzugt für A oder Hal; p für 0, 1 oder 2, besonders bevorzugt 0 oder 1; q für 0, 1 oder 2, besonders bevorzugt für 1 oder 2; und r für 0, 1, 2 oder 3, besonders bevorzugt für 0, 1 oder 2, steht. Im Rahmen dieser speziellen und besonders bevorzugten Ausführungsform steht in den Teilformeln Iη) bis Iλ) der Rest R<sup>9</sup> besonders bevorzugt für A, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> oder SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> und insbesondere für F. Ferner steht im Rahmen dieser weiteren speziellen und besonders bevorzugten Ausführungsform in den Teilformeln Iη) bis Iλ) der Rest R<sup>4</sup> vorzugsweise für H, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, besonders bevorzugt für H, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder Phenyl und insbesondere für H, Methyl oder Phenyl. Bevorzugt steht im Rahmen dieser weiteren speziellen und besonders bevorzugten Ausführungsform in den Teilformeln Iη) bis Iλ) der Rest R<sup>4</sup> vorzugsweise für H, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, besonders bevorzugt für H, Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl und insbesondere für H oder Methyl.

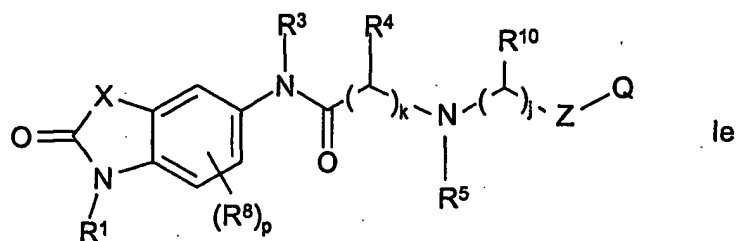
In einer weiteren ganz besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel I ausgewählt unter

- 5 g) 2-[4-(4-Fluoro-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acetamide;
- h) 2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamide;
- i) 2-[4-(4-Fluorobenzyl)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamide;
- j) 2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamide;
- 10 k) 2-[4-(4-Fluoro-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamide;
- l) 2-[4-(3,5-Difluoro-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamide
- m) 6-(2-(4-(4-Fluorobenzyl)-1-piperidyl)-acetamido)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on
- 15 n) 2-[4-(4-Fluoro-benzyl)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-phenyl-acetamide
- o) 2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-phenyl-acetamide
- 20 p) 2-[4-(2,4-Difluoro-benzyl)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamide
- q) 2-(4-Benzyl-1-piperidyl)-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-acetamid
- 25 r) N-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-(4-thiophen-2-ylmethyl-1-piperidyl)-acetamid

sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Derivaten, Solvaten und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und insbesondere deren Salzen und Solvaten.

30

Weiterhin bevorzugte Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formel Ia,



worin

10  $X, R^1, R^3, R^4, k, Z$  und  $Q$  wie vorstehend und nachstehend definiert sind und worin

$R^5$  H, A,  $(CH_2)_n$ Het,  $(CH_2)_n$ Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,

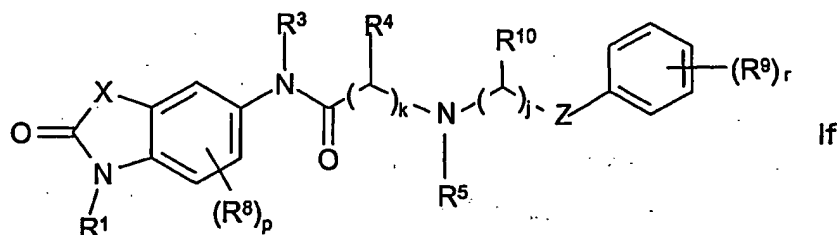
15  $R^{10}$  unabhängig H, A,  $(CH_2)_n$ Het,  $(CH_2)_n$ Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,

und

20  $j$  1, 2, 3 oder 4 und insbesondere 2 oder 3 bedeutet,

sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und insbesondere deren Salze und Solvate.

25 Bevorzugte Verbindungen der Formel le sind Verbindungen der Formel lf,



worin

X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, k, Z, R<sup>5</sup>, R<sup>10</sup> und j wie vorstehend und nachstehend definiert sind und worin

5

r 0, 1, 2, 3, 4 oder 5, bevorzugt 0, 1, 2 oder 3 und insbesondere 0, 1, 2 oder 3 bedeutet, und

10

R<sup>9</sup> unabhängig ausgewählt ist unter den von H verschiedenen Bedeutungen von R<sup>4</sup> oder unabhängig voneinander für Hal, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A, OOCR<sup>6</sup> und/oder C(NH)NOH steht,

15

sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und insbesondere deren Salze und Solvate.

20

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind bevorzugt Verbindungen der Formel I und insbesondere Verbindungen der Formel If wie vorstehend beschrieben, worin

25

A geradkettiges Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, verzweigtes Alkyl mit 3 bis 6 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

X O oder N-R<sup>2</sup>, und

R<sup>3</sup> H oder A bedeutet,

30

R<sup>4</sup> unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar,

$(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NHOA}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n(\text{R}^6)\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ , und

10  $\text{R}^6$  H oder A,

$\text{R}^5$  H oder A, bevorzugt H oder Alkyl, insbesondere H oder Me-  
 thyl,

15 Z O,  $\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , insbesondere  $\text{CH}_2$ ,

n, m unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3,

20 p 0, 1 oder 2, vorzugsweise 0 oder 1, besonders bevorzugt 0,

k 1 oder 2, vorzugsweise 1,

j 2 oder 3, vorzugsweise 3, und

25 r 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

bedeuten, und

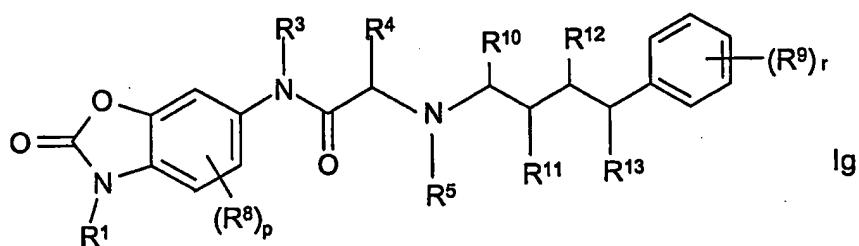
30  $\text{R}^9$  unabhängig ausgewählt ist unter den von H verschiedenen  
 Bedeutungen von  $\text{R}^4$  oder unabhängig für F, Cl, Br, I, CN,  
 $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{C}(\text{NH})\text{NOH}$  und  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  und insbe-  
 sondere für F steht.



sowie deren Solvate und Salze.

Vorzugsweise ist die Summe aus n und m größer als Null.

Bevorzugte Verbindungen der Formel Ie bzw. If sind Verbindungen der Formel Ig,



worin

$R^1, R^3$  H oder Methyl, vorzugsweise H,

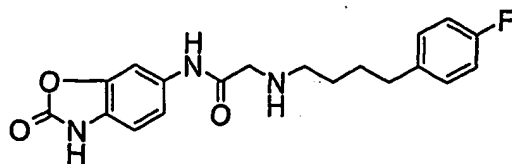
$R^4$  H oder oder A, vorzugsweise H,

$R^5$  H oder oder A, vorzugsweise H oder Methyl,

und  $R^{10}, R^{11}, R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig voneinander Ar, H oder A, vorzugsweise H oder A bedeuten, und insbesondere für H stehen.

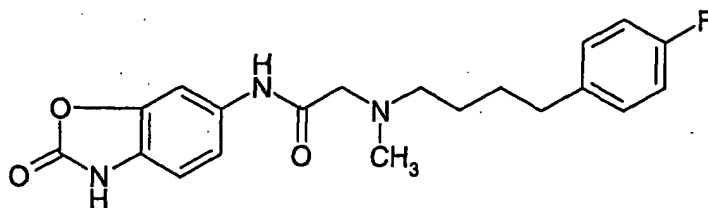
Besonders bevorzugte Verbindungen der Formeln Ie bis Ig sind ausgewählt unter

s)



N-(2,3-Dihydro-2-oxobenzoxazol-6-yl)-2-[4-(4-fluorophenyl)-butylamino]-acetamid

t)



N-(2,3-Dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-{N-[4-(4-fluorophenyl)-butyl]-N-methylamino}-acetamid,

sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und insbesondere deren Salze und Solvate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können, abhängig von der Auswahl der vorstehend beschriebenen Substituenten und Reste, ein oder mehrere chirale Zentren, insbesondere ein oder mehrere chirale Kohlenstoffatome, aufweisen. Wenn eine erfindungsgemäße Verbindung definierter Zusammensetzung ein oder mehrere chirale Zentren aufweist, kann diese Verbindung definierter Zusammensetzung in unterschiedlichen Stereoisomeren vorliegen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle möglichen solchen Stereoisomere erfindungsgemäßer Verbindungen, die sowohl als einzelne, stereochemisch einheitliche Verbindungen, als auch als Gemische zweier oder mehrerer stereochemisch einheitlicher Verbindungen

vorliegen können. Im Falle von Gemischen zweier oder mehrerer Stereoisomere können die einzelnen Stereoisomere in unterschiedlichen oder gleichen Anteilen vorliegen. Bei Gemischen aus zwei Stereoisomeren, in gleichen Anteilen vorliegen und optische Antipoden darstellen, spricht man von racemischen Gemischen. Racemische Gemische von Verbindungen der Formel I sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind insbesondere Stereoisomere, die dadurch entstehen, dass der Rest  $R^4$  bzw. ein Rest  $R^4$  oder beide Reste  $R^4$  eine von H verschiedene Bedeutung aufweist.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe, z. B. die Verbindungen der Formel II, V und/oder VI, können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu der Verbindung der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel V und der Formel VI umsetzt. Dabei ist die Reihenfolge der Umsetzung der Verbindungen grundsätzlich beliebig. Beispielsweise können die Verbindungen der Formel II, V und VI in einer Eintopfreaktion zu Verbindungen der Formel I umgesetzt werden. In Abhängigkeit von der Auswahl der Gruppen  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  und  $L^4$  kann jedoch eine bestimmte Reihenfolge bei der

Umsetzung der Ausgangsverbindungen vorteilhaft sein. In vielen Fällen ist es vorteilhaft, die Ausgangsverbindung der Formel II zuerst mit einer Ausgangsverbindung der Formel V und das erhaltene Reaktionsprodukt anschließend mit einer Ausgangsverbindung der Formel VI umzusetzen, um zu einer Verbindung der Formel I zu gelangen (die Umsetzung in dieser Reihenfolge wird im folgenden als Variante 1 bezeichnet). Alternativ kann zuerst eine Ausgangsverbindung der Formel V mit einer Ausgangsverbindung der Formel VI umgesetzt werden und das erhaltene Reaktionsprodukt dieser Umsetzung mit einer Ausgangsverbindung der Formel II umgesetzt werden, um zu einer Verbindung der Formel I zu gelangen (die Umsetzung in dieser Reihenfolge wird im folgenden als Variante 2 bezeichnet).

In den Verbindungen der Formel II bedeutet  $L^1$  vorzugsweise H oder eine die Aminofunktion aktivierende Gruppe, beispielsweise ein Metallion. Geeignete Metallionen sind insbesondere Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder Aluminium-Ionen. Bevorzugt als Metallionen sind Alkalimetallionen, insbesondere Li, Na oder K. Bei mehrwertigen Metallionen bildet sich oft ein Komplex aus Metallion und zwei oder mehreren Verbindungen der Formel II, wobei der Komplex stöchiometrisch in der Regel so viele Verbindungen der Formel II umfasst, wie es der Wertigkeit des Metallion entspricht.

In den Verbindungen der Formel V bedeutet  $L^2$  vorzugsweise Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfoxy bzw. Trifluormethansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

In den Verbindungen der Formel V bedeutet  $L^3$  vorzugsweise Cl, Br, I, OH oder eine dieses Kohlenstoffatom aktivierende Abgangsgruppe, beispielsweise eine Diazoniumgruppe.

In den Verbindungen der Formel VI bedeutet  $L^4$  vorzugsweise H oder eine die Aminofunktion aktivierende Gruppe, beispielsweise ein Metallion. Geeignete Metallionen sind insbesondere Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder Aluminium-Ionen. Bevorzugt als Metallionen sind Alkalimetallionen, insbesondere Li, Na oder K. Bei mehrwertigen Metallionen zeigen die Verbindungen der Formel VI in der Regel ein ähnliches Verhalten wie vorstehend bei den Verbindungen der Formel II beschrieben.

Die Umsetzung gemäß Variante 1 ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn in der Ausgangsverbindung V die Gruppen  $L^2$  und/oder  $L^3$ , bevorzugt  $L^2$  und  $L^3$ , für Halogen, insbesondere Cl, stehen und vorzugsweise in der Ausgangsverbindung II die Gruppe  $L^1$  für H und/oder in der Ausgangsverbindung VI die Gruppe  $L^4$  für H steht. Besonders bevorzugt stehen in der Variante 1 die Gruppen  $L^2$  und  $L^3$  für Halogen, insbesondere Cl, und die Gruppen  $L^1$  und  $L^4$  für H.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und VI sind in der Regel neu. Sie können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Die Ausgangsverbindungen der Formel V sind entweder neu oder literaturbekannt bzw. handelsüblich. In jedem Fall können sie jedoch nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel V erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Als säurebindende Mittel kommen alle in der organischen Synthesechemie üblichen Basen, sowohl anorganische als auch organische, bevorzugt organische Basen, in Betracht. Beispiele für geeignete organische Basen sind Triethylamin, Diisopropylamin, Diisopropylethylamin (DIPEA), Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin. Auch der Zusatz einer anorganischen Base, wie beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdal-

kalimetalle, vorzugsweise des Kallums, Natriums, Calciums oder Cäsiums, kann günstig sein.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen  
5 einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa  
-30° und 180°, normalerweise zwischen -20° und 140°, bevorzugt zwischen  
-10° und 130° und insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 120°. In vie-  
len Fällen ist es günstig, die Umsetzung einer Ausgangsverbindung der  
Formel II mit einer Ausgangsverbindung der Formel V bei vergleichsweise  
10 niedrigen Temperaturen durchzuführen, beispielsweise bei einer Tempera-  
tur im Bereich von -20° bis 100°, bevorzugt 0° bis 80° und insbesondere 0°  
bis 50°, z. B. etwa bei Raumtemperatur (20°). Bei einer Umsetzung in die-  
sem Temperaturbereich ist es in vielen Fällen günstig, eine organische  
Base wie Triethylamin oder Diisopropylamin zu verwenden. In vielen Fällen  
15 ist es günstig, das bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit  
Verbindungen der Formel V erhaltende Reaktionsprodukt bei bei ver-  
gleichsweise niedrigen Temperaturen durchzuführen, beispielsweise bei  
einer Temperatur im Bereich von -20° bis 100°, bevorzugt 0° bis 80° und  
insbesondere 0° bis 50°, z. B. etwa bei Raumtemperatur (20°). Bei einer  
20 Umsetzung in diesem Temperaturbereich ist es in vielen Fällen günstig,  
eine organische Base wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Dii-  
sopropylamin zu verwenden. In vielen Fällen ist es günstig, das bei der  
Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel  
V erhaltende Reaktionsprodukt bei höheren Temperaturen mit einer Aus-  
25 gangsverbindung der Formel VI umzusetzen. Geeignete höhere Tempera-  
turen liegen beispielsweise im Bereich von 20° bis 170°, bevorzugt 60° bis  
150° und insbesondere 80° bis 130°, z. B. bei etwa 120°. Bei einer Umset-  
zung in diesem Temperaturbereich ist es in vielen Fällen günstig, eine or-  
ganische Base wie Pyridin oder Chinolin einzusetzen, die erst bei höheren  
30 Temperaturen siedet.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat, Wasser oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

In vorteilhafter Weise kann eine Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel V bei vergleichsweise niedrigen Temperaturen in einem niedrig siedenden inerten Lösungsmittel, z. B. Kohlenwasserstoffen, wie Petrolether oder Hexan, oder chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Chloroform oder Dichlormethan, durchgeführt werden.

In vorteilhafter Weise kann eine Umsetzung des Reaktionsprodukts aus einer Verbindung der Formel II und einer Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel VI bei vergleichsweise niedrigen Temperaturen in einem polaren inerten Lösungsmittel, z. B. chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Dichlormethan und Chloroform, Dimethylformamid (DMF), Acetonitril, Sulfoxiden, wie Dimethylsulfoxid (DMSO), und insbesondere in Acetonitril durchgeführt werden.

Eine Umsetzung des Reaktionsprodukts aus einer Verbindung der Formel II und einer Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel VI bei höheren Temperaturen kann vorteilhaft in einem höher siedenden inerten Lösungsmittel, z. B. Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol oder Xy-

lol, chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Trichlorethylen oder 1,2-Dichlorethan, Glykoethern, wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol) oder Ethylenglykoldimethylether (Diglyme), sowie Dimethylformamid (DMF), Acetonitril, Sulfoxiden, wie Dimethylsulfoxid (DMSO), oder Nitroverbindungen, wie Nitromethan oder Nitrobenzol, durchgeführt werden. Die Umsetzung bei höheren Temperaturen kann vorteilhaft in einer höher siedenden organischen Base, wie Pyridin oder Chinolin, an Stelle eines Lösungsmittels durchgeführt werden.

In vielen Fällen kann die Umsetzung der Ausgangsverbindungen der Formel II, der Formel V und/oder der Formel VI beziehungsweise die Umsetzung des Reaktionsprodukts aus einer Verbindung der Formel II und einer Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel VI oder die Umsetzung des Reaktionsprodukts aus einer Verbindung der Formel V mit einer Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der Formel II vorteilhaft in wenigstens einer organischen Base, vorzugsweise wenigstens einer der vorstehend genannten organischen Basen, an Stelle eines Lösungsmittels durchgeführt werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen. Unter Solvaten der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen oder Prodrug-Derivate.



Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden. Hierzu gehören auch bloabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht

unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

5 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin, können verwendet werden.

10 Die Erfindungsgemäßen Verbindungen können als Therapeutika, Diagnostika und/oder Kosmetika beziehungsweise zusammen mit einem oder mehreren von den erfindungsgemäßen Verbindungen verschiedenen Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen in Therapeutika, Diagnostika und oder Kosmetika verwendet werden. Üblicherweise werden die erfindungsgemä-

15 ßen Verbindungen in Form von pharmazeutischen, diagnostischen und/oder kosmetischen Formulierungen eingesetzt. Solche Formulierungen und Verfahren zu ihrer Herstellung sind dem Fachmann bekannt.

20 Beispiele für solche Formulierungen sind wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung enthaltende Suspensionen, Emulsionen, Lösungen, Liposome, Salzen, Pasten, bioabbaubare Polymere, Nanopartikel, Tabletten, beschichtete Tabletten, Dragees, Filmtabletten, Kapseln, Pillen, Granulate, Pulver, Aerosole, Tropfen oder Sprays.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Formulierungen, die wenigstens eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten, können an Mensch oder Tier verabreicht werden, z. B. lokal oder systemisch und insbesondere oral, intravenös, intraperitoneal, subkutan, transdermal, nasal, buccal und/oder iontophoretisch.

30 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Her-

stellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer der Verbindungen der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO<sub>2</sub> oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

Die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als exzitatorische Aminosäure-Antagonist bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen verwendet werden.

Gegenstand der vorliegenden Verbindung ist daher die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Demenz, Parkinsonschen Krankheit, Morbus Alzheimer, Lewy Bodies Dementia, Huntington, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, neurodegenerativen Erkrankungen und anderen kognitiven Beeinträchtigungen, sowie Nikotinabhängigkeit und Schmerzen.

Dabei können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten Verbindungen mit ähnlichem Wirkprofil, wie z.B. Ifenprodil, verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

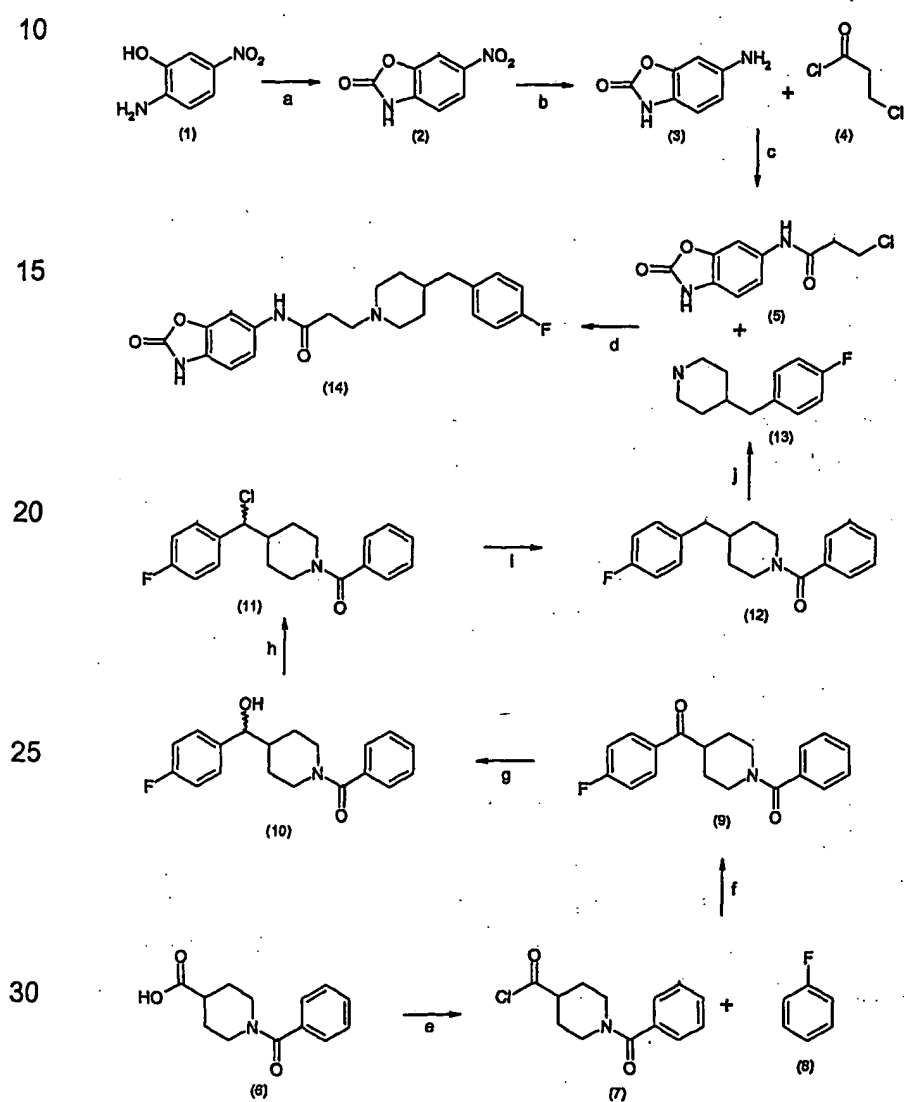
Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen bei vergleichsweise leichter Herstellbarkeit ein vorteilhaftes Wirkprofil. So zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise als Polyamin-Antagonisten mit selektiver Bindung am NR2B-Rezeptor der NMDA-Unterrezeptorklasse mit einer vorzugsweise sehr geringen QT-Verlängerung zur Behandlung der wie vorstehend beschriebenen Krankheiten aus. Ferner zeigen erfindungsgemäße Verbindungen in Rezeptorbindungstests eine Affinität zur Ifenprodil-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors vorzugsweise bereits in nanomolaren Konzentrationen.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet gegebenenfalls die organische Phase, z. B. über Natriumsulfat, dampft die organische Phase ein und reinigt den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie, z. B. an Kieselgel, und/oder durch Kristallisation. Wenn nicht anders angegeben, werden HPLC-Analysen auf einer 3µ Silica-Rod-Säule mit einem 210-

sekundlichem Gradienten von 20% bis 100% mit Wasser/Acetonitril/0,01% Trifluoressigsäure als Eluenten bei einem Fluss von 2,2 ml/min durchgeführt. Die Detektion erfolgt bei einer Wellenlänge von 220 nm.

## 5 Beispiel 1

### Synthese von 3-[4-(Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionamid



a) Eine Lösung von 30,83 g (0,2 mol) 2-Hydroxy-4-nitroanilin und 48,64 g (0,3 mol) Carbonyldiimidazol in 400 ml getrocknetem THF wird drei Stunden unter Erhitzen zum Rückfluss gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand im Ultraschallbad 30 Minuten mit 300 ml 1 N Salzsäure behandelt, der Niederschlag im Vakuum abfiltriert, wie 30 Wasser und wenig Methanol gewaschen und im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Ausbeute: 33,3 g (92%); Schmelzpunkt: 246-249 °C.

b) Eine Lösung von 225 g Nitrobenzoxazolon (2) in 2,3 Litern Methanol wird mit 22 g 5-prozentiger Palladium/Aktivkohle versetzt und über Nacht in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, der Filterkuchen mit einer Mischung aus Dichlormethan/Methanol (9:1) gewaschen und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand wird in heißen Methanol gelöst, eingekühlt und der entstandene kristalline Feststoff im Vakuum filtriert. Der kristalline Feststoff wird mit kaltem Methanol und Diethylether gewaschen und in Vakuum bei 50 °C getrocknet. Ausbeute: 169 g (100%); Schmelzpunkt: 206-208 °C

c) Eine Suspension von 3,32 g (0,022 mol) Aminobenzoxazolidinon in 30 ml Dichlormethan wird unter Rühren mit 2,46 g (0,024 mol) Triethylamin versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter Rühren und Kühlen so mit 3-Chlorpropionylchlorid, gelöst in 10 ml Dichlormethan, versetzt, dass die Temperatur 20 °C nicht überschreitet. Nach beendeter Zugabe wird noch 24 Stunden unter Kühlen gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch im Vakuum filtriert, der erhaltenen kristalline Rückstand mit Wasser verrührt, nochmals im Vakuum filtriert und getrocknet. Ausbeute: 1,27 g (24%); Schmelzpunkt: 237 °C.

d) Eine Suspension von 1,19 g (4,9 mmol) des unter Schritt c) erhaltenen Alkylchlorids (5) in 20 ml Acetonitril wird mit 1,10 Gramm (10,9 mmol) Triethylamin und 1,25 Gramm (5,4 mmol) des gemäß j) erhaltenen 4-Fluor-4-benzylpiperidins (13) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, in Dichlormethan aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird mit wenig Diethylether verrieben, im Vakuum filtriert und im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Ausbeute: 1,32 g (67 %); Schmelzpunkt: 192-194 °C.

e) In einem 1l-Dreihalskolben, versehen mit Magnetrührer, Kühler, Tropftrichter und Gasableitungsrohr werden 34,99 g (15 mmol) Benzoylpiperidin-4-Carbonsäure (6) in 100 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren mit 16,32 ml Thionylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend zwei Stunden zum Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen im Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Das so erhaltene Produkt kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden.

f) Zu einer Suspension von 101 g Aluminiumtrichlorid in 160 ml Dichlormethan werden unter Feuchtigkeitsausschluss ( $N_2$ -Atmosphäre) und bei Raumtemperatur ohne erkennbare Wärmetönung 42,5 ml Fluorbenzol zugetropft. Anschließend tropft man eine Lösung von 78,0 g Benzoylpiperidin-4-carbonsäurechlorid (7) in 160 ml Dichlormethan so zu, dass die Gasentwicklung nicht zu heftig erfolgt und die Innentemperatur 35 °C nicht übersteigt (ca. 20 min.) und rührt weitere 1,5 h bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch auf Eis (ca. 1 kg) gegossen, zweimal mit 350 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit 1 N HCl (400 ml), halb gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (400 ml, ca. 4-prozentig) und Wasser (400 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrock-



net und im Vakuum filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel Abdestillieren. Der erhaltene Rückstand (107 g) wurde mit 200 ml Methyl-t-butylether kristallisiert. Ausbeute: 270,6 g; Schmelzpunkt: 128-129 °C.

5

g) Eine Suspension von 93,3 g der gemäß f) erhaltenen Verbindung (9) in 375 ml Methanol wird unter Eis/Wasser-Kühlung in ca. 30 min. portionsweise mit 4,0 g  $\text{NaBH}_4$  versetzt, dass die Temperatur 13 °C nicht überschreitet. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch noch ca. 30 min. die unter Kühlung gerührt. Anschließend werden 375 ml Eis/Wasser zugegeben, 10 Minuten gerührt und einmal mit 300 ml und zweimal 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 300 ml Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird aus Methyl-t-butylether umkristallisiert. Ausbeute: 91,2 g; Schmelzpunkt 116-117,5 °C

10

15

h) Eine Lösung von 88,3 g des unter g) erhaltenen Alkohols (10) in 425 ml Dichlormethan wird unter Feuchtigkeitsausschluss bei einer Temperatur im Bereich von 16-18 °C innerhalb von ca. 10 Minuten mit 31 ml  $\text{SOCl}_2$  versetzt und anschließend eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 175 ml Diethylether gelöst und mit Petrolether (Sdp. 40-60 °C; ca. 35 ml) bis zur Trübungsschwelle versetzt. Nach beendeter Kristallisation wird das Produkt abgesaugt und im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Ausbeute: 89,7 g; Schmelzpunkt: 115,5-117 °C

20

25

i) 2,1 kg der gemäß h) erhaltenen Verbindung (11), gelöst in 25 l THF, werden mit 1,1 kg Palladium/Aktivkohle (5-%ig) versetzt und unter Rühren bei einem Druck von 5 bar in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur über Nacht hydriert. Danach wird das Reaktionsge-

30

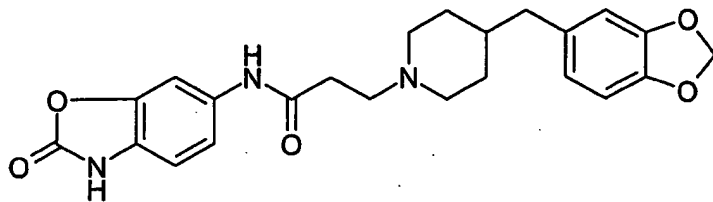
misch im Vakuum filtriert, der Rückstand mit 25 l THF nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das so erhaltene Rohprodukt kann direkt weiter umgesetzt werden.

- 5 j) 2,89 g der gemäß i) erhaltenen Verbindung (12) werden mit 10 ml konzentrierter Salzsäure und 5 ml Wasser unter Rühren zu Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Methyl-t-butylether extrahiert (3 x 30 ml). Die wässrige Phase wird mit Natriumhydroxid alkalisch gestellt und mit
- 10 Dichlormethan extrahiert (3 x 30 ml). Die vereinigten Dichlormethan-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wird in wenig Aceton gelöst und mit Ether/HCl versetzt. Der gebildete kristalline Niederschlag wird abfiltriert und anschließend im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Ausbeute: 1,98 g;
- 15 Schmelzpunkt: 121-130 °C

### Beispiel 2

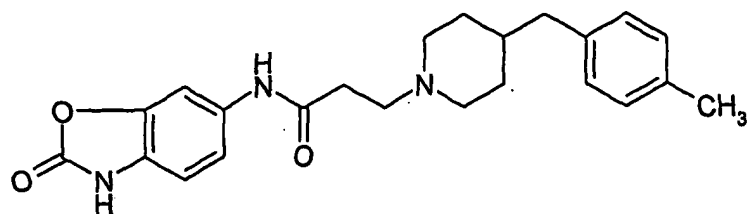
- 20 Analog zu den in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen erhalten werden:

a)



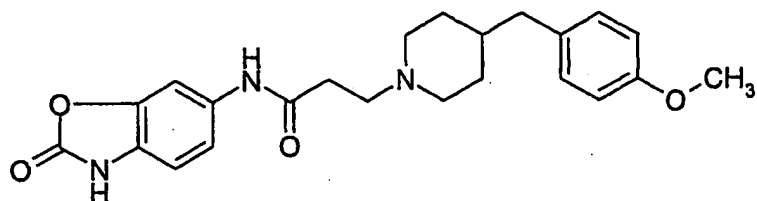
30 3-[4-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-piperidino]-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionamid

b)



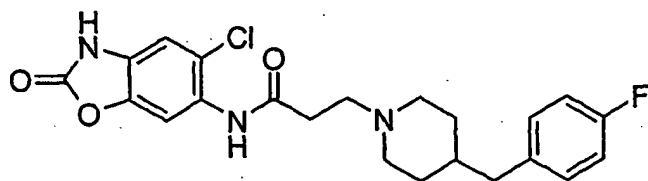
3-[4-(4-Methylbenzyl)-piperidino]-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionamid

c)



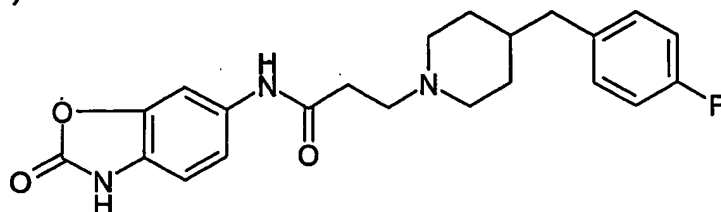
3-[4-(4-Methoxybenzyl)-1-piperidyl]-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionamid

d)



5-Chlor-6-[3-(4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidyl)-propionamido]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on

e)

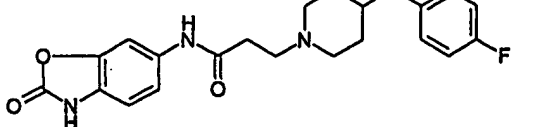


3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamid

Physikalische Konstanten und analytische Daten (Massenspektrometrische Daten (FAB-MS) und Retentionszeiten (HPLC) der wie vorstehend synthetisierten Verbindungen sind in Tabelle I zusammengefasst.

Tabelle I

Struktur	Mol-masse	Smp.
	459,93*	236-8*
	429,95*	245-6*
	445,95*	228-38*
	431,90	158-61

	433,91*	258-9*
-----------------------------------------------------------------------------------	---------	--------

\* Molmasse bzw. Schmelzpunkt des Hydrochlorids

5

### Beispiel 3

10

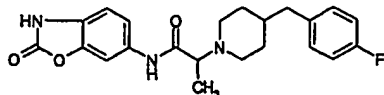
Eine Suspension von 5-Aminobenzoxazolidinon in Dichlormethan wird unter Rühren mit 2-Chlorpropionsäurechlorid, gelöst Dichlormethan, versetzt und nach beendeter Zugabe noch 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand durch chromatographische Methoden aufgearbeitet. Man erhält N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-2-chlor-propionamid.

15

20

Das erhaltene N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-2-chlor-propionamid und 4-(4-Fluorbenzyl)-piperidine werden in Pyridin gelöst und anschließend drei Stunden unter Rühren auf 120 °C erhitzt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und arbeitet den Rückstand wie üblich auf, in dem man den Rückstand zwischen wenig Wasser und methylacetat verteilt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie gereinigt (mit Dichlormethan/Methanol im Verhältnis 97/3 als Eluenten). Man erhält

25



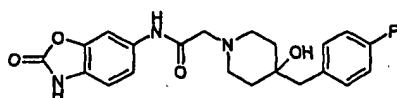
30

2-[4-(4-Fluorbenzyl)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-propionamid.

Beispiel 4

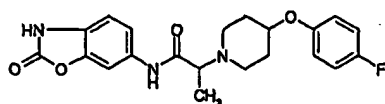
Analog zu den in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen erhalten werden:

5



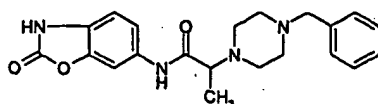
2-[4-(4-Fluor-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acetamid;

10



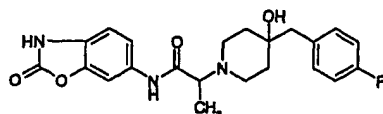
2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamid;

15



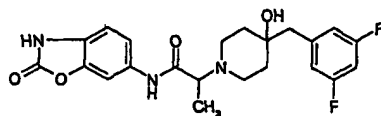
2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamid;

20



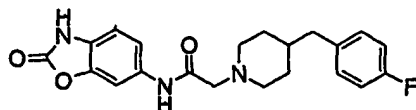
2-[4-(4-Fluor-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamid;

25



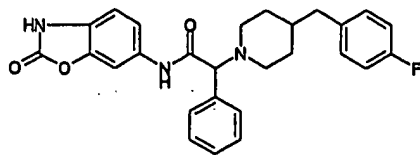
2-[4-(3,5-Difluor-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamid.

30



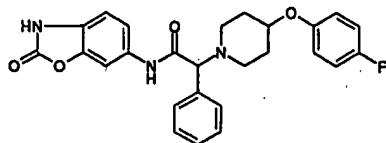
6-(2-(4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl)-acetamido)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on

5



2-[4-(4-Fluoro-benzyl)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-phenyl-acetamide

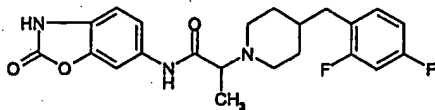
10



15

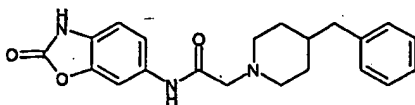
2-[4-(4-Fluoro-phenoxy)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-2-phenyl-acetamide

20



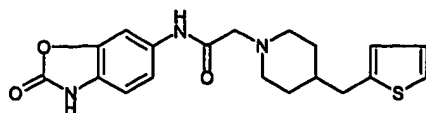
2-[4-(2,4-Difluoro-benzyl)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamide

25



2-(4-Benzyl-1-piperidyl)-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-acetamid

30



N-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-(4-thiophen-2-ylmethyl-1-piperidyl)-acetamid

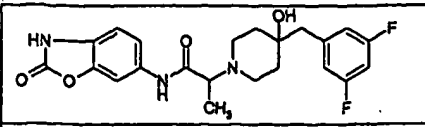
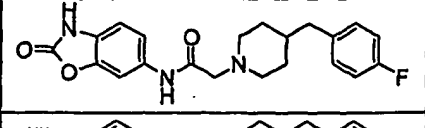
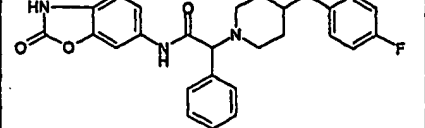
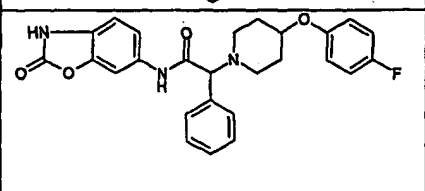
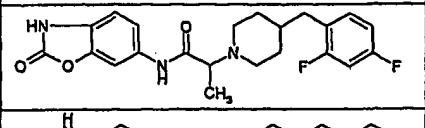
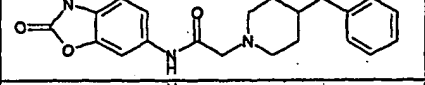
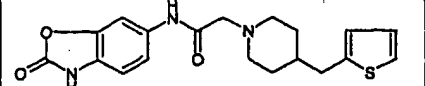
Die Verbindungen können durch HPLC-Chromatographie gereinigt und/oder charakterisiert werden. Die Charakterisierung der Verbindungen über die Retentionszeit ( $R_t$ ) kann auf einer Säule 3 $\mu$  Silica-Rod mit einem 210 Sekunden Gradienten von 20 bis 100 % Wasser/Acetonitril/0,01% Tri-fluoressigsäure bei einem Fluss von 2,2 ml/Minute und einer Detektion bei einer Wellenlänge von 220 Nanometer erfolgen.

Physikalische Konstanten und analytische Daten (Massenspektrometrische Daten (FAB-MS) und Retentionszeiten (HPLC) der wie vorstehend synthetisierten Verbindungen sind in Tabelle II zusammengefasst .

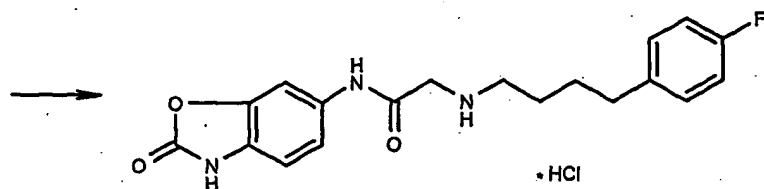
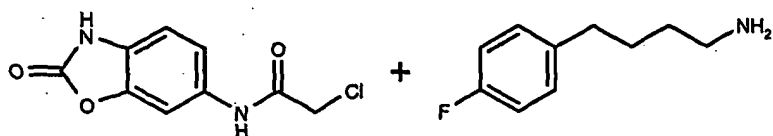
Tabelle II

Struktur	MW g/mol	FAB-MS [M+H] gefunden	Rt(HPLC) /min
	399.43	400.15	0.803
	399.43	400.15	1.031
	397.45	398.15	1.073
	380.45	381.15	0.535
	413.45	414.10	0.792



5		431,44	432,05	0.883
		383,43	384,2	
		459,52	460,2	
10		461,5	462,2	
		415,44	416,2	
15		365,44	366,2	
		371,46	372,2	

# 20 Beispiel 5



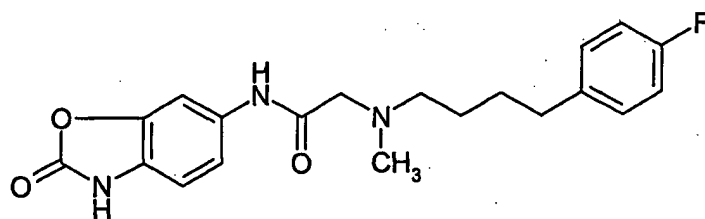
In einem 100 ml Rundkolben, versehen mit Magnetrührer, Kühler und Trockenröhrchen, wurden 1,13 g Chlorid (5) in 20 ml Acetonitril suspendiert, mit 1,12 g (4-F-Phenyl)butylamin und 1,73 ml Triethylamin versetzt und 2 h unter Rückfluß gerührt. Es wurde in Wasser gegossen, mit Dichlormethan extrahiert, getrocknet, filtriert und zum Rückstand abgezogen. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit Dichlormethan + 4% Methanol chromatographiert und aus Methanol/Ether kristallisiert. Es wurde abgesaugt und getrocknet.

Die Base (0,41 g) wurde in Ethanol suspendiert, mit etherischer HCl versetzt, wobei kurzzeitig eine klare Lösung entstand, und das kristallisierte Salz abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 230 mg (11,7 %)

#### Beispiel 6

Analog zu dem in Beispiel 5 beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen erhalten werden:



N-(2,3-Dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-{N-[4-(4-fluorophenyl)-butyl]-N-methylamino}-acetamid.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

#### Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g des Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

#### Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g des Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

#### Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g des Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

#### Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg des Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

#### Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

- 5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

- 10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

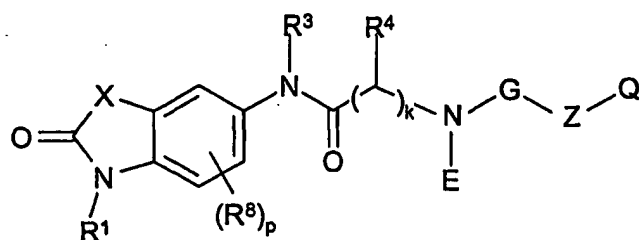
- 15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20 **Beispiel I: Inhalations-Spray**

- Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (et-  
25 wa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

# Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



worin

R¹ H oder A

A geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 10 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 10 C-Atomen oder Alkoxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen,

X O, S, N-R², CH₂ oder CH₂CH₂,

R² H oder A und

R³ H, A, (CH₂)ₙHet, (CH₂)ₙAr oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen bedeutet,

R⁴ unabhängig ausgewählt ist unter H, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, (CH₂)ₙNO₂, (CH₂)ₙHet, (CH₂)ₙAr, (CH₂)ₙCOR⁶, (CH₂)ₙCO(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙCO(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙCOO(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙCOO(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙOR⁶, (CH₂)ₙO(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙO(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙSR⁶, (CH₂)ₙS(CH₂)ₘAr, (CH₂)ₙS(CH₂)ₘHet, (CH₂)ₙN(R⁶)(CH₂)ₘAr,

$(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CH}=\text{N}-\text{OA}$ ,  
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}-\text{OA}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NHOA}$ ,  $(\text{CH}_2)_n(\text{R}^6)\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{N}-$   
 $\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{R}^6)\text{HCOOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{COHet}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CH}=\text{CHCOOR}^6$ ,  
 $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NR}^6\text{Het}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{COOR}^6)\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{COOR}^6)\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{CH}_2\text{OR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{OCN}$  oder  $(\text{CH}_2)_n\text{NCO}$  und

$\text{R}^6$  für H, A oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, und

k für 1 oder 2 steht,

E H, A,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$  oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen bedeutet,

G einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, wobei die Substituenten ausgewählt sind unter den für  $\text{R}^4$  angegebenen Bedeutungen,

oder

E und

5        G        zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind, für  
einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus stehen, der 1 oder  
2 weitere Heteroatome, ausgewählt unter N, O und S, auf-  
weisen kann,

10        Z        O, S, N-R<sup>15</sup>, CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,

R<sup>15</sup>        H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7  
C-Atomen,

15        Het        einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A,  
Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>,  
NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A und/oder  
OOCR<sup>6</sup> substituierten, gesättigten, ungesättigten oder  
aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen  
Rest,

20        Ar        einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A,  
Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>,  
NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A und/oder  
OOCR<sup>6</sup> substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffrest  
mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen,

25        p        0, 1, 2 oder 3

w        0, 1, 2 oder 3

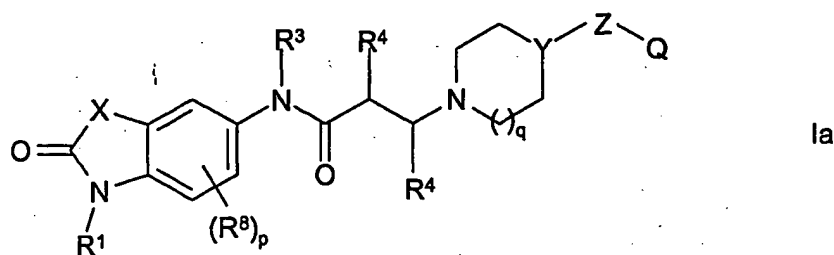
30        und

Hal        F, Cl, Br oder I

bedeuten, und

Q für einen 5- oder 6-gliedrigen mehrfach ethylenisch ungesättigten oder aromatischen Carbocyclus oder Heterocyclus steht, der ein- oder mehrfach substituiert sein, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$ , und wobei der Heterocyclus 1 bis 4 Heteroatome, unabhängig voneinander ausgewählt unter N, O und S, enthalten kann, sowie die pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere und Mischungen davon.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, ausgewählt unter Verbindungen der Formel Ia,



worin

q 0, 1, 2 oder 3,

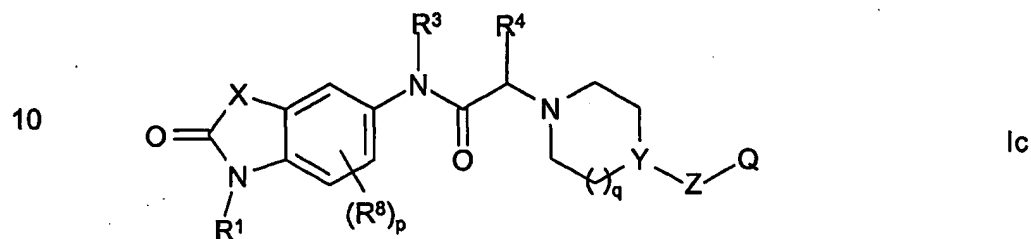
Y CH,  $COR^7$ ,  $CSR^7$ , oder N, und

$R^7$  unabhängig H, A,  $(CH_2)_n$ Het,  $(CH_2)_n$ Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen bedeuten,



sowie die pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere und Mischungen davon.

- 5 3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, ausgewählt unter Verbindungen der Formel Ic,



15 worin

R<sup>1</sup> H oder A

A geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen,  
20 Alkenyl mit 2 bis 10 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 10 C-Atomen  
oder Alkoxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen,

X O, S, N-R<sup>2</sup>, CH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,

25 R<sup>2</sup> H oder A

R<sup>3</sup> H, A, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-  
Atomen,

30 R<sup>4</sup> H, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COR<sup>6</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Het, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>6</sup>,

$(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
5  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{SO}_2(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^6)(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CH}=\text{N}-\text{OA}$ ,  
 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}-\text{OA}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NHOA}$ ,  $(\text{CH}_2)_n(\text{R}^6)\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CH}=\text{N}-$   
 $\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  
10  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{R}^6)\text{HCOOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{COHet}$ ,  
15  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CH}=\text{CHCOOR}^6$ ,  
 $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NR}^6\text{Het}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{COOR}^6)\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{COOR}^6$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{COOR}^6)\text{COOR}^6$ ,  
20  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{COOR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_2\text{CONH}_2)\text{CONH}_2$ ,  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{COOR}^6$  oder  
 $(\text{CH}_2)_n\text{CHR}^6\text{CH}_2\text{OR}^6$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OCN}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NCO}$ ,

$\text{R}^6$  H, A oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,

25

$\text{Y}$   $\text{CH}$ ,  $\text{COR}^7$ ,  $\text{CSR}^7$ , oder N,

$\text{Z}$  O, S,  $\text{N-R}^{15}$ ,  $\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,

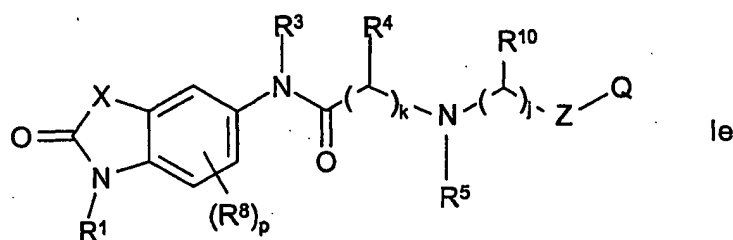
30

$\text{R}^{15}$  H, A,  $(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$  oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,

- 5            Het        einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A und/oder OOCR<sup>6</sup> substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen Rest,
- 10           Ar        einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Hal, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A und/oder OOCR<sup>6</sup> substituierten aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen,
- 15           n, m        unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3, 4 oder 5
- p, q        unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3
- w        0, 1, 2 oder 3
- 20           und
- Hal        F, Cl, Br oder I
- bedeuten, und die Reste
- 25           R<sup>6</sup>        unabhängig voneinander ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von R<sup>4</sup> oder unabhängig voneinander für Hal, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, COOR<sup>6</sup>, CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>6</sup>CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>A, COR<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>, S(O)<sub>w</sub>A, OOCR<sup>6</sup> und/oder C(NH)NOH stehen,
- 30

sowie die pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere und Mischungen davon.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, ausgewählt unter Verbindungen der Formel Ie,



worin

$R^5$  H, A,  $(CH_2)_n$ Het,  $(CH_2)_n$ Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,

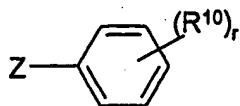
$R^{10}$  unabhängig H, A,  $(CH_2)_n$ Het,  $(CH_2)_n$ Ar oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen,

und

j 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

sowie die pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere und Mischungen davon.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin Z-Q für



steht,

5

worin die Reste

10

$R^9$  unabhängig ausgewählt sind unter den von H verschiedenen Bedeutungen von  $R^4$ , oder unabhängig voneinander für A, Hal,  $NO_2$ ,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ , CN,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $NR^6COR^6$ ,  $NR^6CON(R^6)_2$ ,  $NR^6SO_2A$ ,  $COR^6$ ,  $SO_2NR^6$ ,  $S(O)_wA$ ,  $OOCR^6$  und/oder  $C(NH)NOH$  stehen, und

$r$  für 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 steht.

15

6. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt unter

20

a) 3-[4-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-piperidino]-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionamid

b) 3-[4-(4-Methylbenzyl)-piperidino]-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionamid

c) 3-[4-(4-Methoxybenzyl)-1-piperidyl]-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-propionamid

25

e) 5-Chlor-6-[3-(4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidyl)-propionamido]-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on

f) 3-[4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-propionamid

g) N-(2,3-Dihydro-2-oxo-6-benzoxazolyl)-3-[4-(4-fluorbenzyl)-1-piperidyl]-propionamid

30

h) 2-[4-(4-Fluor-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzoxazol-6-yl)-acetamid;

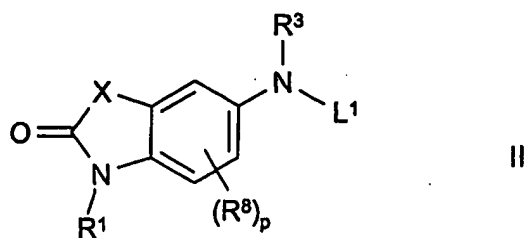
- l) 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-propionamid;
- j) 2-[4-(4-Fluor-benzyl)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-propionamid;
- 5 k) 2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-propionamid;
- l) 2-[4-(4-Fluor-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-propionamid;
- m) 2-[4-(3,5-Difluor-benzyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-propionamid;
- 10 n) 6-(2-(4-(4-Fluorbenzyl)-1-piperidyl)-acetamido)-2,3-dihydrobenzoxazol-2-on;
- o) 2-[4-(4-Fluor-benzyl)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-2-phenyl-acetamid;
- 15 p) 2-[4-(4-Fluor-phenoxy)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-2-phenyl-acetamid;
- q) 2-[4-(2,4-Difluor-benzyl)-piperidin-1-yl]-N-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-propionamid;
- r) 2-(4-Benzyl-1-piperidyl)-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-acetamid;
- 20 s) N-(2-Oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-(4-thiophen-2-ylmethyl-1-piperidyl)-acetamid;
- t) N-(2,3-Dihydro-2-oxobenzoxazol-6-yl)-2-[4-(4-fluorphenyl)-butylamino]-acetamid
- 25 u) N-(2,3-Dihydrobenzoxazol-6-yl)-2-{N-[4-(4-fluorphenyl)-butyl]-N-methylamino}-acetamid;

sowie die pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomere und Mischungen davon.

- 30 7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II

5



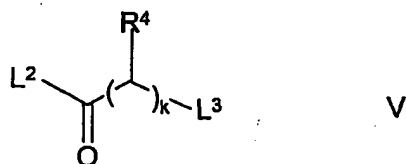
worin

10

$L^1$  H oder ein Metallion bedeutet,  
und  $R^1$ , X,  $R^3$ ,  $R^8$  und p die in Anspruch 1 angegebenen  
Bedeutungen haben,

b) mit einer Verbindung der Formel V

15



20

worin

$L^2$  Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-  
Gruppe bedeutet,

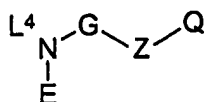
$L^3$  Cl, Br, I, OH oder eine Diazoniumgruppe bedeutet,  
und  $R^4$  und k die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung  
haben,

25

und

30

c) mit einer Verbindung der Formel VI



VI

5            worin

$L^4$  H oder ein Metallion bedeutet und E, G, Z, und Q die in  
          Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

          umsetzt, und gegebenenfalls

10

d) die erhaltene Verbindung der Formel I durch Behandeln mit ei-  
ner Säure in eines ihrer Salze überführt.

15

8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, da-  
durch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach  
Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen  
Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halb-  
flüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform  
bringt.

20

9. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen wirksa-  
men Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach An-  
spruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

25

10. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiolo-  
gisch unbedenklichen Salze als exzitatorische Aminosäuren-  
Antagonisten.

30

11. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch  
unbedenklichen Salze als exzitatorische Aminosäuren-Antagonisten  
zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließ-  
lich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der



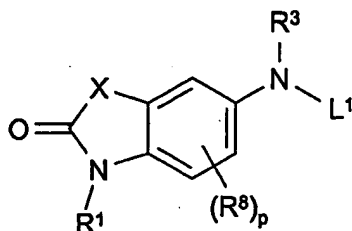
Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.

- 5 12. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.
- 10 13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschließlich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen.
- 15 14. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.
- 20 15. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Glycin-Transporter-Inhibitor.
- 25 16. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate.
- 30 17. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem fes-

ten, flüssigen oder halbfüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Schizophrenie, Depression, Demenz, Parkinsonschen Krankheit, Morbus Alzheimer, Lewy Bodies Dementia, Huntington, Tourette Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, neurodegenerativen Erkrankungen und anderen kognitiven Beeinträchtigungen, sowie Nikotinabhängigkeit und Schmerzen.

19. Verbindungen der Formel II



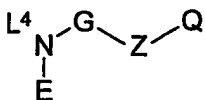
II

worin

$L^1$  H oder ein Metallion bedeutet,

und  $R^1$ , X,  $R^3$ ,  $R^8$  und p die Anspruch 7 angegebenen Bedeutungen haben.

20. Verbindungen der Formel VI



VI

worin

L<sup>4</sup> H oder ein Metallion bedeutet und E, G, Z, und Q die Anspruch 7 angegebenen Bedeutungen haben.

5

10

15

20

25

30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/02224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D263/58 A61K31/445 A61P25/00 A61K25/16 C07D498/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 709 384 A (MERCK PATENT GMBH) 1 May 1996 (1996-05-01) cited in the application claims; examples	1-20
A	WO 01 94321 A (DEORAZIO RUSSELL JOSEPH ;NIKAM SHAM SHRIDHAR (US); SHERER BRIAN AL) 13 December 2001 (2001-12-13) claims; examples	1-20
A	WO 01 92239 A (NIKAM SHAM SHRIDHAR ;SHERER BRIAN ALAN (US); WARNER LAMBERT CO (US) 6 December 2001 (2001-12-06) claims; examples	1-20
X	EP 0 249 407 A (PFIZER) 16 December 1987 (1987-12-16) claims; examples	19
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 May 2003

Date of mailing of the international search report

04/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegak1, F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/02224

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 385 664 A (PFIZER) 5 September 1990 (1990-09-05) claims; examples	19
X	EP 0 360 566 A (PFIZER) 28 March 1990 (1990-03-28) claims; examples	19
X	SHANKLIN, J ET AL: "diarylmethyl-aryloxymethylpiperidine derivatives and structurally related compounds" J MED CHEM, vol. 34, no. 10, - 1991 pages 3011-3022, XP002241320 table I	20
X	ETSUO OHSHIMA ET AL: "Dibenzoxepine derivatives as antiallergic agents" J MED CHEM, vol. 36, no. 3, - 1993 pages 417-420, XP002241321 table I	20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/02224

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although Claim 13 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02224

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0709384	A	01-05-1996	DE 4438810 A1	02-05-1996
			DE 19526269 A1	23-01-1997
			AT 174915 T	15-01-1999
			AU 703487 B2	25-03-1999
			AU 3443595 A	09-05-1996
			BR 9505008 A	14-10-1997
			CA 2161618 A1	01-05-1996
			CN 1128762 A ,B	14-08-1996
			CZ 9502816 A3	15-05-1996
			DE 59504622 D1	04-02-1999
			DK 709384 T3	23-08-1999
			EP 0709384 A1	01-05-1996
			ES 2128629 T3	16-05-1999
			FI 955184 A	01-05-1996
			GR 3029771 T3	30-06-1999
			HU 76068 A2	30-06-1997
			JP 8225569 A	03-09-1996
			NO 954349 A	02-05-1996
			PL 311185 A1	13-05-1996
			RU 2160259 C2	10-12-2000
			SI 709384 T1	30-06-1999
			SK 135595 A3	05-06-1996
			TR 960366 A2	21-06-1996
			TW 394770 B	21-06-2000
			US 5698553 A	16-12-1997
			ZA 9509170 A	27-05-1996
WO 0194321	A	13-12-2001	AU 6313001 A	17-12-2001
			EP 1292581 A1	19-03-2003
			WO 0194321 A1	13-12-2001
WO 0192239	A	06-12-2001	AU 5961801 A	11-12-2001
			EP 1286975 A1	05-03-2003
			NO 20025762 A	09-01-2003
			WO 0192239 A1	06-12-2001
EP 0249407	A	16-12-1987	AT 60596 T	15-02-1991
			AU 586337 B2	06-07-1989
			AU 7387887 A	10-12-1987
			CA 1305151 A1	14-07-1992
			CN 87104099 A ,B	10-02-1988
			DD 265141 A5	22-02-1989
			DE 3767778 D1	07-03-1991
			DK 288287 A	10-12-1987
			EP 0249407 A2	16-12-1987
			ES 2031892 T3	16-07-1996
			FI 872555 A ,B,	10-12-1987
			GR 3001584 T3	23-11-1992
			HU 48209 A2	29-05-1989
			IE 60015 B1	18-05-1994
			JP 1896194 C	23-01-1995
			JP 6023199 B	30-03-1994
			JP 63107958 A	12-05-1988
			KR 9000552 B1	31-01-1990
			NO 872382 A ,B,	10-12-1987
			PL 266132 A1	23-06-1988
			PT 85035 A ,B	01-07-1987
			SU 1757464 A3	23-08-1992

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP. 03/02224

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0249407	A		US	4835166 A	30-05-1989
			US	4904685 A	27-02-1990
			US	5006541 A	09-04-1991
			US	5036088 A	30-07-1991
			YU	104987 A1	31-08-1988
			ZA	8704046 A	25-01-1989
EP 0385664	A	05-09-1990	AT	100091 T	15-01-1994
			AU	617041 B2	14-11-1991
			AU	5056690 A	06-09-1990
			CA	2010765 A1	31-08-1990
			CN	1045264 A	12-09-1990
			DD	292256 A5	25-07-1991
			DE	69005852 D1	24-02-1994
			DE	69005852 T2	28-04-1994
			DK	385664 T3	14-02-1994
			EP	0385664 A2	05-09-1990
			ES	2062332 T3	16-12-1994
			HU	58328 A2	28-02-1992
			IE	900695 L	28-08-1990
			JP	3218368 A	25-09-1991
			JP	7030053 B	05-04-1995
			KR	9210641 B1	12-12-1992
			NO	900915 A	29-08-1990
			NZ	232707 A	29-01-1991
			PL	284026 A1	08-04-1991
			PL	288077 A1	02-12-1991
			PT	93257 A	31-08-1990
			RU	2036913 C1	09-06-1995
			RU	2024512 C1	15-12-1994
			US	5086062 A	04-02-1992
			YU	37490 A1	28-05-1992
			ZA	9001480 A	30-10-1991
EP 0360566	A	28-03-1990	JP	2083376 A	23-03-1990
			AU	607866 B2	14-03-1991
			AU	4155389 A	22-03-1990
			DK	458789 A	20-03-1990
			EP	0360566 A2	28-03-1990
			FI	894403 A	20-03-1990
			HU	53360 A2	28-10-1990
			IE	892982 L	19-03-1990
			KR	9207497 B1	04-09-1992
			NO	893713 A	20-03-1990
			PT	91742 A	30-03-1990
			ZA	8907096 A	24-04-1991



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D263/58 A61K31/445 A61P25/00 A61K25/16 C07D498/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte(r) Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 709 384 A (MERCK PATENT GMBH) 1. Mai 1996 (1996-05-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele	1-20
A	WO 01 94321 A (DEORAZIO RUSSELL JOSEPH ;NIKAM SHAM SHRIDHAR (US); SHERER BRIAN AL) 13. Dezember 2001 (2001-12-13) Ansprüche; Beispiele	1-20
A	WO 01 92239 A (NIKAM SHAM SHRIDHAR ;SHERER BRIAN ALAN (US); WARNER LAMBERT CO (US) 6. Dezember 2001 (2001-12-06) Ansprüche; Beispiele	1-20
X	EP 0 249 407 A (PFIZER) 16. Dezember 1987 (1987-12-16) Ansprüche; Beispiele	19
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindarischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindarischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Mai 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/06/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 385 664 A (PFIZER) 5. September 1990 (1990-09-05) Ansprüche; Beispiele	19
X	EP 0 360 566 A (PFIZER) 28. März 1990 (1990-03-28) Ansprüche; Beispiele	19
X	SHANKLIN, J ET AL: "diarylmethyl-aryloxymethylpiperidine derivatives and structurally related compounds" J MED CHEM, Bd. 34, Nr. 10, - 1991 Seiten 3011-3022, XP002241320 Tabelle I	20
X	ETSUO OHSHIMA ET AL: "Dibenzoxepine derivatives as antiallergic agents" J MED CHEM, Bd. 36, Nr. 3, - 1993 Seiten 417-420, XP002241321 Tabelle I	20

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl Anspruch 13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgetaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02224

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0709384 A	01-05-1996	DE 4438810 A1	02-05-1996
		DE 19526269 A1	23-01-1997
		AT 174915 T	15-01-1999
		AU 703487 B2	25-03-1999
		AU 3443595 A	09-05-1996
		BR 9505008 A	14-10-1997
		CA 2161618 A1	01-05-1996
		CN 1128762 A ,B	14-08-1996
		CZ 9502816 A3	15-05-1996
		DE 59504622 D1	04-02-1999
		DK 709384 T3	23-08-1999
		EP 0709384 A1	01-05-1996
		ES 2128629 T3	16-05-1999
		FI 955184 A	01-05-1996
		GR 3029771 T3	30-06-1999
		HU 76068 A2	30-06-1997
		JP 8225569 A	03-09-1996
		NO 954349 A	02-05-1996
		PL 311185 A1	13-05-1996
		RU 2160259 C2	10-12-2000
		SI 709384 T1	30-06-1999
		SK 135595 A3	05-06-1996
		TR 960366 A2	21-06-1996
		TW 394770 B	21-06-2000
		US 5698553 A	16-12-1997
		ZA 9509170 A	27-05-1996
WO 0194321 A	13-12-2001	AU 6313001 A	17-12-2001
		EP 1292581 A1	19-03-2003
		WO 0194321 A1	13-12-2001
WO 0192239 A	06-12-2001	AU 5961801 A	11-12-2001
		EP 1286975 A1	05-03-2003
		NO 20025762 A	09-01-2003
		WO 0192239 A1	06-12-2001
EP 0249407 A	16-12-1987	AT 60596 T	15-02-1991
		AU 586337 B2	06-07-1989
		AU 7387887 A	10-12-1987
		CA 1305151 A1	14-07-1992
		CN 87104099 A ,B	10-02-1988
		DD 265141 A5	22-02-1989
		DE 3767778 D1	07-03-1991
		DK 288287 A	10-12-1987
		EP 0249407 A2	16-12-1987
		ES 2031892 T3	16-07-1996
		FI 872555 A ,B,	10-12-1987
		GR 3001584 T3	23-11-1992
		HU 48209 A2	29-05-1989
		IE 60015 B1	18-05-1994
		JP 1896194 C	23-01-1995
		JP 6023199 B	30-03-1994
		JP 63107958 A	12-05-1988
		KR 9000552 B1	31-01-1990
		NO 872382 A ,B,	10-12-1987
		PL 266132 A1	23-06-1988
		PT 85035 A ,B	01-07-1987
		SU 1757464 A3	23-08-1992

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/02224

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0249407 A		US 4835166 A	30-05-1989
		US 4904685 A	27-02-1990
		US 5006541 A	09-04-1991
		US 5036088 A	30-07-1991
		YU 104987 A1	31-08-1988
		ZA 8704046 A	25-01-1989
EP 0385664 A	05-09-1990	AT 100091 T	15-01-1994
		AU 617041 B2	14-11-1991
		AU 5056690 A	06-09-1990
		CA 2010765 A1	31-08-1990
		CN 1045264 A	12-09-1990
		DD 292256 A5	25-07-1991
		DE 69005852 D1	24-02-1994
		DE 69005852 T2	28-04-1994
		DK 385664 T3	14-02-1994
		EP 0385664 A2	05-09-1990
		ES 2062332 T3	16-12-1994
		HU 58328 A2	28-02-1992
		IE 900695 L	28-08-1990
		JP 3218368 A	25-09-1991
		JP 7030053 B	05-04-1995
		KR 9210641 B1	12-12-1992
		NO 900915 A	29-08-1990
		NZ 232707 A	29-01-1991
		PL 284026 A1	08-04-1991
		PL 288077 A1	02-12-1991
		PT 93257 A	31-08-1990
		RU 2036913 C1	09-06-1995
		RU 2024512 C1	15-12-1994
		US 5086062 A	04-02-1992
		YU 37490 A1	28-05-1992
		ZA 9001480 A	30-10-1991
EP 0360566 A	28-03-1990	JP 2083376 A	23-03-1990
		AU 607866 B2	14-03-1991
		AU 4155389 A	22-03-1990
		DK 458789 A	20-03-1990
		EP 0360566 A2	28-03-1990
		FI 894403 A	20-03-1990
		HU 53360 A2	28-10-1990
		IE 892982 L	19-03-1990
		KR 9207497 B1	04-09-1992
		NO 893713 A	20-03-1990
		PT 91742 A	30-03-1990
		ZA 8907096 A	24-04-1991